MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

[Pr]**OKEDI**(MD)

Rispéridone pour suspension injectable à libération prolongée

Poudre pour suspension à libération prolongée, 75 mg ou 100 mg, injection intramusculaire

Agent antipsychotique

Code ATC : N05AX08

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.
Julián Camarillo, 35
28037 – Madrid
Espagne

Date de l'autorisation initiale :
21 mar 2024

Date de révision :

5 dec 2025

Importé et distribué par:

Bausch Health, Canada Inc.

Laval, Québec, H7L 4A8

www.bauschhealth.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 294545

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES À L'ÉTIQUETTE

Section	Date
Aucune	S. O.

TABLE DES MATIÈRES

Les articles ou les paragraphes qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérés.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES À L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 7

4.5 Dose omise 24

5 SURDOSAGE 24

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 25

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 26

7.1 Populations particulières 34

7.1.1 Femmes enceintes 34

7.1.2 Femmes qui allaitent 34

7.1.3 Enfants 34

7.1.4 Personnes âgées 34

8 EFFETS INDÉSIRABLES 35

8.1. Aperçu des effets indésirables 35

8.2 Effets indésirables des essais cliniques 36
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques 40
8.4. Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives 42
8.5 Effets indésirables après la mise sur le marché 42
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 44
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 44
9.3 Interactions médicamenteuses et comportementales 44
9.4 Interactions médicamenteuses 44
9.5 Interactions médicamenteuses et alimentaires 47
9.6 Interactions médicamenteuses et herbacées 47
9.7 Interactions entre les tests de laboratoire et les médicaments 48
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 48
10.1 Mécanisme d'action 48
10.2 Pharmacodynamie 48
10.3 Pharmacocinétique 48
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 52
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 52
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 53
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 53
14 ESSAIS CLINIQUES 53
14.1 Conception des essais et données démographiques de l'étude 53
14.2 Résultats de l'étude 54
15 MICROBIOLOGIE 55
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 55
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 59

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

OKEDI (rispéridone pour suspension injectable à libération prolongée) est indiqué pour le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

L'efficacité d'OKEDI a été démontrée dans un essai de 12 semaines contrôlé par placebo chez des patients atteints de schizophrénie présentant une exacerbation aiguë. L'efficacité d'OKEDI pour une utilisation prolongée, c'est-à-dire plus de 12 semaines, n'a pas été évaluée systématiquement dans le cadre d'essais contrôlés. Cela dit, il a été démontré que les améliorations cliniques entraînées par la rispéridone orale se sont maintenues pendant le traitement à long terme (1 an). Les patients devraient être réévalués périodiquement pour déterminer la réponse au traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible à Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun patient âgé de plus de 65 ans n'a pris part aux essais cliniques ayant porté sur l'utilisation d'OKEDI pour le traitement de la schizophrénie. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration de ce médicament aux personnes âgées. OKEDI n'est pas approuvé pour le traitement des patients atteints de démence (voir ENCADRÉ 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 7.1.4 Personnes âgées; 14 ESSAIS CLINIQUES).

2 CONTRE-INDICATIONS

La rispéridone est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la rispéridone, à la palipéridone ou à tout ingrédient de la formulation OKEDI, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Immunité, hypersensibilité, et 8.5 Effets indésirables après la mise sur le marché). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence

L'utilisation d'OKEDI est déconseillée chez les patients atteints de démence. Le risque de décès est plus élevé chez les patients âgés atteints de démence qui reçoivent un antipsychotique atypique que chez ceux qui reçoivent un placebo. Les analyses de 13 essais contrôlés par placebo portant sur divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ces patients ont montré une augmentation moyenne de 1,6 fois du taux de mortalité chez les patients traités par médicament. Bien que les causes de décès soient variées, la plupart des décès semblaient être de nature cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie). (voir

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Personnes âgées).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour les patients qui n'ont jamais pris de rispéridone, établir la tolérance avec la rispéridone par voie orale avant de commencer le traitement par OKEDI.
- OKEDI ne doit pas être complété par la rispéridone par voie orale.
- Ne pas administrer de dose de charge.
- Avant utilisation, le produit consiste à assembler les seringues à liquide et à poudre et à faire passer le contenu entre les seringues (voir 4.4 Administration).
- Le fait de ne pas mélanger complètement le médicament pourrait entraîner une dose incorrecte (voir 4.4 Administration).
- La prudence est de mise pour les patients sujets à l'hypotension. Envisager d'utiliser des doses initiales plus faibles (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension cardiovasculaire, hypotension orthostatique et syncope).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose recommandée

- Chaque injection ne doit être administrée que par un professionnel de la santé à l'aide de l'aiguille appropriée incluse.
- OKEDI doit être administré par injection deltoïde intramusculaire ou fessière uniquement. Il ne faut avoir recours à aucun autre mode d'administration.
- Pour les patients qui n'ont jamais pris de rispéridone, il est recommandé d'établir la tolérance avec la rispéridone par voie orale avant de commencer à prendre OKEDI.
- Administrer OKEDI à une dose de 75 mg ou 100 mg une fois toutes les 4 semaines par injection intramusculaire. Les patients devraient être réévalués périodiquement pour déterminer la réponse au traitement.
  Pour éviter de manquer l'intervalle des doses de 4 semaines, les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à 3 jours avant le délai de 4 semaines. La dose suivante doit demeurer la même que celle prévue (même si la dose a été administrée jusqu'à 3 jours à l'avance).
  Si une dose est retardée d'une semaine, la concentration minimale médiane diminue d'environ 50 % au cours de cette semaine (voir 10.3 Pharmacocinétique).
- L'ajustement posologique ne peut être effectué au cours de la période de 4 semaines qui suit immédiatement l'administration de la dose. Ne pas administrer plus d'une dose de ce médicament (soit 75 ou 100 mg en tout) par 4 semaines.
- Les doses correspondantes d'OKEDI et de rispéridone orale nécessaires pour maintenir des concentrations plasmatiques approximativement similaires de la fraction active de rispéridone (c.-à-d. la rispéridone et son métabolite actif 9-hydroxyrispéridone) à l'état d'équilibre sont les suivantes :
  - L'injection d'OKEDI 75 mg une fois toutes les 4 semaines est semblable à la dose orale de 3 mg/jour de rispéridone.
  - OKEDI injectable 100 mg une fois toutes les 4 semaines est semblable à la dose orale de 4 mg/jour de rispéridone.

- Il se peut que les patients qui reçoivent une dose fixe de rispéridone orale inférieure à 3 mg/jour ou supérieure à 4 mg/jour ne soient pas de bons candidats pour un traitement par OKEDI.

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour la population pédiatrique (voir 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants).

Personnes âgées

Aucun patient âgé de plus de 65 ans n'a pris part aux essais cliniques ayant porté sur l'utilisation d'OKEDI pour le traitement de la schizophrénie (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). En général, il faut choisir la dose avec prudence dans le cas des patients âgés. La dose initiale d'OKEDI devrait être de 75 mg chez cette population de patients. (Voir l'Encadré 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 4.2 Ajustement posologique recommandé, Recommandations posologiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique; 4.2 Ajustement posologique recommandé, Recommandations posologiques pour une utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 et des inducteurs puissants du CYP3A4; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Chute; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension cardiovasculaire, hypotension orthostatique et syncope; 7.1.4 Personnes âgées).

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

L'utilisation d'OKEDI n'a pas été évaluée chez les patients aux prises avec une insuffisance rénale ou hépatique; par conséquent, la prudence est de mise chez ces populations particulières. D'après la prise de rispéridone par voie orale, les patients atteints d'insuffisance rénale ont moins de capacité à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes ayant une fonction rénale normale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Rénal). Les patients présentant une insuffisance hépatique présentent une augmentation de la concentration plasmatique de la fraction libre de rispéridone, ce qui peut entraîner un effet accru associé à un risque pour la sécurité, à savoir somnolence, sédation, tachycardie, hypotension et symptômes extrapyramidaux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

OKEDI doit être utilisé avec prudence chez ces groupes de patients. Une dose de rispéridone orale pouvant atteindre au moins 3 mg par jour (réduction de moitié des doses initiales et ralentissement de la titration) avant de commencer le traitement par OKEDI à une dose de 75 mg est recommandée, si cela est jugé approprié.

Recommandations posologiques en cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur puissant de la CYP2D6 ou un inducteur puissant de la CYP3A4

- Administration concomitante avec un inhibiteur puissant de la CYP2D6

Lorsqu'ils envisagent d'initier un traitement par des inhibiteurs du CYP2D6 tels que la fluoxétine ou la paroxétine, les patients traités par OKEDI 100 mg doivent recevoir la dose la plus faible (75 mg) d'OKEDI pendant 2 à 4 semaines avant le début prévu du traitement par fluoxétine ou paroxétine avec un inhibiteur du CYP2D6, afin de tenir compte de l'augmentation prévue des concentrations plasmatiques de rispéridone (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Administration concomitante avec un inducteur puissant de la CYP3A4

Il faut surveiller étroitement le patient pendant les 4 à 8 semaines qui suivent l'instauration d'un traitement concomitant par un inducteur de la CYP3A4, tel que la carbamazépine ou tout autre inducteur connu de cette isoenzyme hépatique.

Après l'arrêt d'un traitement concomitant par la carbamazépine ou un autre inducteur puissant de l'isoenzyme hépatique CYP3A4, il faut réévaluer la dose d'OKEDI et la réduire au besoin, en prévision d'une augmentation de la concentration plasmatique de la rispéridone (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

4.4 Administration

INSTRUCTIONS D'EMPLOI

OKEDI

Rispéridone pour suspension injectable à libération prolongée

75 mg, utilisation unique

Administrer par injection intramusculaire uniquement, après reconstitution

Ne pas administrer par une autre voie

Informations importantes

- Ce produit doit être administré uniquement par un professionnel de santé.
- Administrer immédiatement après la reconstitution.
- Administrer par voie intramusculaire uniquement, dans le muscle fessier ou deltoïde, ne pas administrer par une autre voie.
- Deux seringues de sécurités sont incluses pour l'administration : une pour l'injection dans le muscle deltoïde (21 G, 1 po/2.5 cm) et l'autre dans le muscle glutéal (20 G, 2 po/5 cm).
- Aucun des composants de la trousse de traitement ne doit être remplacé par un autre.
- Le port de gant est obligatoire à titre de précaution universelle.
- La trousse de traitement doit être conservée à une température ambiante comprise entre 15 et 30ºC.
- Veuillez lire attentivement la totalité des instructions d'emploi avant utilisation.

1. VÉRIFIER LE CONTENU DE LA TROUSSE

Sur une surface propre, **ouvrir les sachets** d'emballage et jeter le sachet anti-humidité.

Chaque emballage d'OKEDI contient (***voir Schéma 1***) :

• Un sachet contenant une seringue pré-remplie d'OKEDI en poudre (P) avec une tige de piston d'injection BLANCHE et une ailette appuie-doigt BLANCHE.

• Un sachet contenant une seringue de liquide (L) pré-remplie contenant le SOLVANT pour la reconstitution d'OKEDI 75 mg, avec une tige de piston d'injection TRANSPARENTE et une ailette appuie-doigt ROUGE. Cette seringue sera utilisée pour effectuer l'injection du produit au patient.

• Deux aiguilles pour l'administration : la première de 21 G, 1 pouce (2,5 cm) pour l'injection dans le muscle deltoïde (capuchon vert) et la deuxième de 20 G, 2 pouces (5 cm) pour l'injection dans le muscle glutéal (capuchon jaune).

Schéma 1

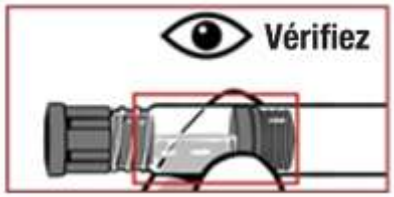
Jetez la trousse si vous constatez qu'un des composants est endommagé ou la présence d'une décoloration ou de particules étrangères.

1.1 Vérifier la seringue de produit liquide

VÉRIFIEZ que **le contenu liquide de la seringue s'écoule normalement.** Le solvant gèle à une température de 19°C (***voir Schéma 2***).

⚠ Si le solvant est partiellement ou totalement gelé, réchauffez-le à température ambiante jusqu'à ce qu'il s'écoule normalement.

Schéma 2



1.2 Faire tomber la poudre

TAPOTEZ la seringue de produit OKEDI pour **faire tomber la poudre éventuellement tassée** près du capuchon (***voir Schéma 3*).**

Schéma 3

2. RELIER LES SERINGUES

2.1 Décapuchonner les seringues en position verticale

Maintenez les deux seringues **en position verticale pour éviter toute perte de produit** (***voir Schéma 4***).

Schéma 4

RETIREZ le capuchon GRIS de la seringue de liquide (***voir Schéma 5*).**

Schéma 5

DÉVISSEZ et RETIREZ le capuchon BLANC de la seringue de poudre (***voir Schéma 6***).

⚠ Veillez à conserver la **seringue de poudre** P en **position verticale** pour éviter toute perte de produit (***voir Schéma 6***).

Schéma 6

2.2 Relier les seringues

Sélectionnez la seringue de liquide L avec l'**ailette appuie-doigt ROUGE** et placez-la **PAR-DESSUS** la seringue de poudre P, ou inclinez-la légèrement à la verticale (***voir Schéma 7***).

Schéma 7

FAITEZ TOURNER les seringues ensemble jusqu'à sentir une légère résistance.

⚠ Vérifiez que la **seringue de poudre** P est en **position verticale** pour éviter toute perte de produit.

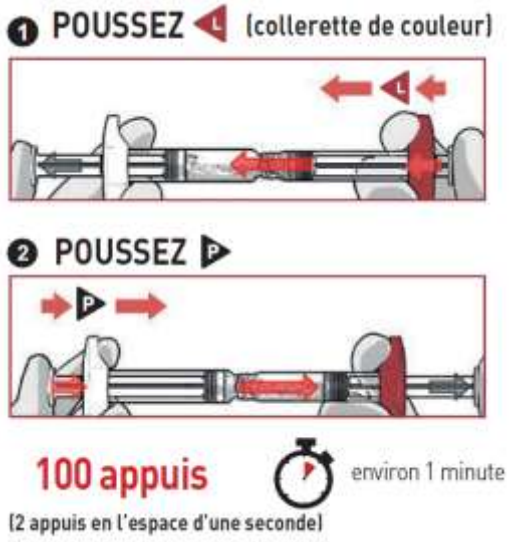
3. MÉLANGER LE CONTENU DES SERINGUES

⚠ LISEZ ATTENTIVEMENT CE PARAGRAPHE AVANT DE COMMENCER, AFIN DE RECONSTITUER CORRECTEMENT LE MÉDICAMENT.

- Pressez VIGOUREUSEMENT pour éjecter le contenu liquide L dans la seringue de poudre.
- **N'ATTENDEZ PAS l'humidification de la poudre** et commencez RAPIDEMENT à mélanger le contenu en appuyant **RAPIDEMENT et alternativement sur les poussoirs 100 fois de suite (2 poussées en 1 seconde, la totalité des poussées prend environ 1 minute).**
- VÉRIFIEZ que le **produit passe d'une seringue à l'autre** pour garantir un mélange correct : il s'agit d'une **substance visqueuse** et **vous devrez appuyer avec force** sur les tiges de piston d'injection.

Mélangez pendant au moins **100 poussées (ou 50 cycles, 1 cycle =** ❶ suivi de ❷**)** en faisant alternativement ❶ suivi de ❷ (***voir Schéma 8***).

Schéma 8



⚠ Vérifiez que le produit passe bien d'une seringue à l'autre.

Lorsque le médicament est correctement mélangé, il prend l'apparence d'une suspension uniforme, de couleur blanc cassé à jaunâtre, et une **consistance épaisse** (***voir Schéma 9***).

Schéma 9

⚠ **Préparez immédiatement la seringue d'injection pour l'administration du produit.**

4. PRÉPARER LA SERINGUE D'INJECTION

4.1 Transfert du produit

Exercez une pression vers le bas sur la P tige de piston d'injection pour transférer tout le contenu dans la L seringue sur laquelle est fixée **l'ailette appuie-doigt ROUGE** (***voir Schéma 10***).

Schéma 10

⚠ Veillez à ce que tout le contenu soit transféré. Si le contenu n'est pas entièrement transféré dans la seringue de liquide, le dosage risque d'être incorrect.

4.2 Séparer les syringes

Une fois le produit entièrement transféré, détachez les deux seringues l'une de l'autre en les tournant (***voir Schéma 11***).

Préparez immédiatement la seringue d'injection pour l'administration du produit.

L'injection doit être effectuée dans les 15 minutes suivant la reconstitution du produit.

Schéma 11

4.3 Préparer l'injection intramusculaire

OKEDI est administré par voie intramusculaire dans le muscle fessier ou deltoïde (voir 10.3 Propriétés pharmacocinétiques, absorption, sites d'injection).

Choisissez un site d'injection sans affection cutanée (nodules, lésions, pigmentation excessive, etc.).

Le produit ne doit pas être injecté sur un site où la peau est irritée, rougie, meurtrie, infectée ou marquée par une cicatrice de quelque manière que ce soit.

Bien nettoyer le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.

CONSEIL : Pour limiter les irritations, alterner les sites d'injection entre le muscle deltoïde et le muscle fessier.

4.4 Fixer l'aiguille de sécurité

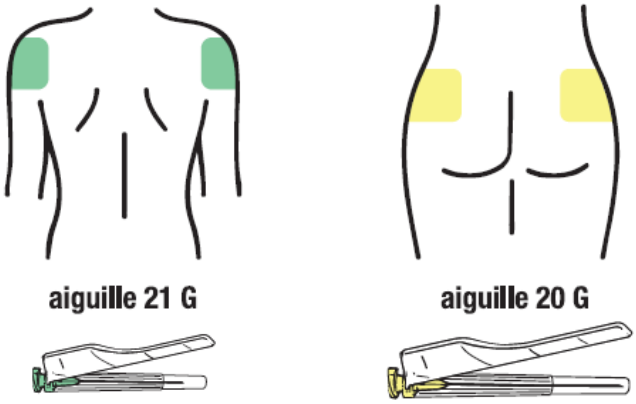
Sélectionnez l'aiguille adaptée (***voir Schéma 12***).

• Muscle deltoïde : 21 G, 1 pouce (2,5 cm) pour le muscle deltoïde (capuchon vert)

• Muscle glutéal : 20 G, 2 pouces (5 cm) pour le muscle glutéal (capuchon jaune).

Fixez l'aiguille grâce à un mouvement de rotation horaire. **Ne serrez pas trop l'aiguille.**

Schéma 12

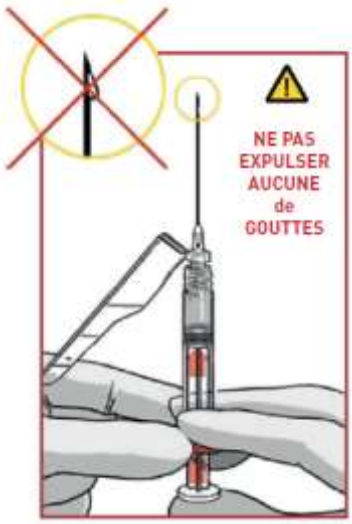


4.5 Retirer les bulles d'air

- Tenez la seringue en position verticale pendant plusieurs secondes pour permettre aux éventuelles bulles d'air de remonter.
- En raison de la viscosité du médicament, les bulles peuvent ne pas remonter aussi rapidement que dans une solution aqueuse.
- Retirez le capuchon de l'aiguille et expulsez les bulles d'air (uniquement les grosses bulles) de la seringue.
- Si vous voyez une goutte de produit sortir de l'aiguille, tirez légèrement sur le piston pour éviter la perte de produit (***voir Schéma 13***).

⚠ **AUCUNE goutte de produit ne doit sortir de la seringue, sous peine d'avoir un dosage incorrect.**

Schéma 13



5. ADMINISTRATION ET MISE AU REBUT

5.1 Injecter le produit

Insérez l'aiguille totalement dans le muscle (**voir *Schéma 14***). **NE PAS ADMINISTRER PAR UNE AUTRE VOIE.**

Schéma 14

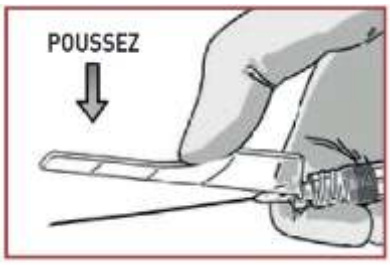
⚠ AVERTISSEMENTS

- **IL S'AGIT D'UN PRODUIT VISQUEUX. VEILLEZ À BIEN INJECTER LA TOTALITÉ DU PRODUIT.**
- **Le temps d'injection est plus long que d'habitude en raison de la viscosité du médicament.**
- **Attendez quelques secondes avant de retirer l'aiguille.**
- **Évitez d'injecter accidentellement le produit dans un vaisseau sanguin.**
- **Ne frottez pas et n'appliquez pas de pression sur le site d'injection.**

5.2 Mise au rebut des seringues

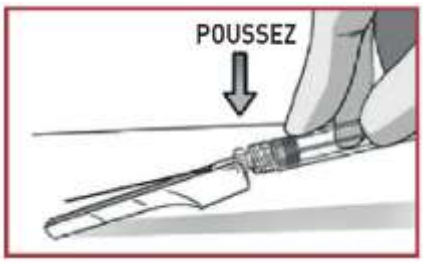
- Verrouillez le dispositif de sécurité de l'aiguille en appuyant dessus avec le doigt (***voir Schéma 15 A***) ou en l'appuyant sur une surface plane (***voir Schéma 15 B***).
- Jetez immédiatement la seringue dans un bac à déchets sécurisé pour objets tranchants.

Schéma 15 A



OU

Schéma 15 B



OKEDI

Rispéridone pour suspension injectable à libération prolongée

100 mg, utilisation unique

Administrer par injection intramusculaire uniquement, après reconstitution

Ne pas administrer par une autre voie

Informations importantes

- Ce produit doit être administré uniquement par un professionnel de santé.
- Administrer immédiatement après la reconstitution.
- Administrer par voie intramusculaire uniquement, dans le muscle fessier ou deltoïde, ne pas administrer par une autre voie.
- Deux seringues de sécurités sont incluses pour l'administration : une pour l'injection dans le muscle deltoïde (21 G, 1 po/2.5 cm) et l'autre dans le muscle glutéal (20 G, 2 po/5 cm).
- Aucun des composants de la trousse de traitement ne doit être remplacé par un autre.
- Le port de gant est obligatoire à titre de précaution universelle.
- La trousse de traitement doit être conservée à une température ambiante comprise entre 15 et 30ºC.
- Veuillez lire attentivement la totalité des instructions d'emploi avant utilisation.

1.1 VÉRIFIER LE CONTENU DE LA TROUSSE

Sur une surface propre, ouvrir les sachets d'emballage et jeter le sachet anti-humidité.

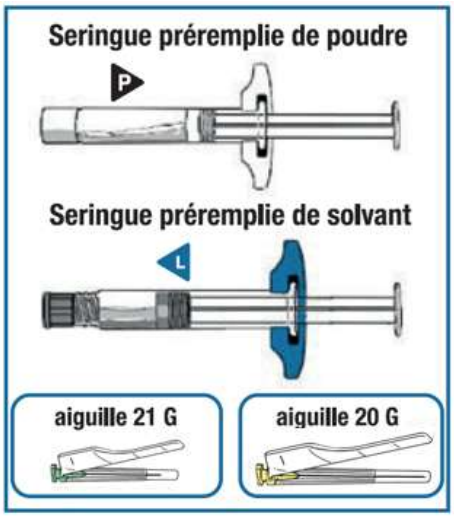
Chaque emballage d'OKEDI contient (***voir Schéma 1***) :

• Un sachet contenant une seringue pré-remplie d'OKEDI en poudre (P) avec une tige de piston d'injection BLANCHE et une ailette appuie-doigt BLANCHE.

• Un sachet contenant une seringue de liquide (L) pré-remplie contenant le SOLVANT pour la reconstitution d'OKEDI 100 mg, avec une tige de piston d'injection TRANSPARENTE et une ailette appuie-doigt BLEUE. Cette seringue sera utilisée pour effectuer l'injection du produit au patient.

• Deux aiguilles pour l'administration : la première de 21 G, 1 pouce (2,5 cm) pour l'injection dans le muscle deltoïde (capuchon vert) et la deuxième de 20 G, 2 pouces (5 cm) pour l'injection dans le muscle fessier (capuchon jaune).

Schéma 1



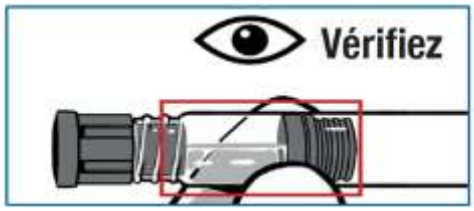
Jetez la trousse si vous constatez qu'un des composants est endommagé ou la présence d'une décoloration ou de particules étrangères.

1.1 Vérifier la seringue de produit liquide

VÉRIFIEZ que le **contenu liquide de la seringue s'écoule normalement.** Le solvant gèle à une température de 19°C (***voir Schéma 2***).

⚠ Si le solvant est partiellement ou totalement gelé, réchauffez-le à température ambiante jusqu'à ce qu'il s'écoule normalement.

Schéma 2



1.2 Faire tomber la poudre

TAPOTEZ la seringue de produit OKEDI **pour faire tomber la poudre éventuellement tassée** près du capuchon (***voir Schéma 3*)**.

Schéma 3

2. RELIER LES SERINGUES

2.1 Décapuchonner les seringues en position verticale

Maintenez les deux seringues en **position verticale pour éviter toute perte de produit** (***voir Schéma 4***)**.**

Schéma 4

RETIREZ le capuchon GRIS de la seringue de liquide (***voir Schéma 5***).

Schéma 5

DÉVISSEZ et RETIREZ le capuchon BLANC de la seringue de poudre (***voir Schéma 6***).

⚠ Veillez à conserver la **seringue de poudre** P en **position verticale** pour éviter toute perte de produit (***voir Schéma 6***).

Schéma 6

2.2 Relier les seringues

Sélectionnez la seringue de liquide L avec **l'ailette appuie-doigt BLEUE** et placez-la **PAR-DESSUS** la seringue de poudre P, ou inclinez-la légèrement à la verticale (***voir Schéma 7***).

Schéma 7

FAITES TOURNER les seringues ensemble jusqu'à sentir une légère résistance.

⚠ Vérifiez que la **seringue de poudre** P est en **position verticale** pour éviter toute perte de produit.

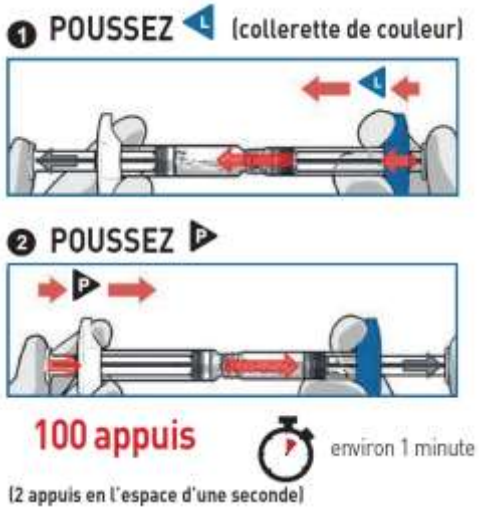
3. MÉLANGER LE CONTENU DES SERINGUES

⚠ LISEZ ATTENTIVEMENT CE PARAGRAPHE AVANT DE COMMENCER, AFIN DE RECONSTITUER CORRECTEMENT LE MÉDICAMENT.

- Pressez VIGOUREUSEMENT pour éjecter le contenu liquide L dans la seringue de poudre.
- **N'ATTENDEZ PAS l'humidification de la poudre** et commencez RAPIDEMENT à mélanger le contenu en appuyant **RAPIDEMENT et alternativement sur les poussoirs 100 fois de suite (2 poussées en 1 seconde, la totalité des poussées prend environ 1 minute).**
- VÉRIFIEZ que le **produit passe d'une seringue à l'autre** pour garantir un mélange correct : il s'agit d'une **substance visqueuse** et **vous devrez appuyer avec force** sur les tiges de piston d'injection.

Mélangez pendant au moins **100 poussées (ou 50 cycles, 1 cycle =** ❶ suivi de ❷**)** en faisant alternativement ❶ suivi de ❷ (***voir Schéma 8***).

Schéma 8



⚠ **Vérifiez que le produit passe bien d'une seringue à l'autre.**

Lorsque le médicament est correctement mélangé, il prend l'apparence d'une suspension uniforme, de couleur blanc cassé à jaunâtre, et une **consistance épaisse** (***voir Schéma 9*)*.**

Schéma 9

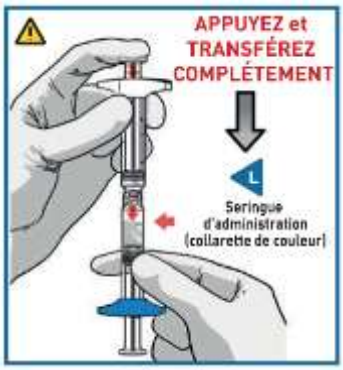
⚠ **Préparez immédiatement la seringue d'injection pour l'administration du produit.**

4. PRÉPARER LA SERINGUE D'INJECTION

4.1 Transfert du produit

Exercez une pression vers le bas sur la P tige du piston pour transférer tout le contenu dans la L seringue sur laquelle est fixée l'**ailette appuie-doigt BLEUE** (***voir Schéma 10***).

Schéma 10



⚠ Veillez à ce que tout le contenu soit transféré. Si le contenu n'est pas entièrement transféré dans la seringue à liquide, le dosage risque d'être incorrect.

4.2 Séparer les syringes

Une fois le produit entièrement transféré, détachez les deux seringues l'une de l'autre en les tournant (***Schéma 11***).

Préparez immédiatement la seringue d'injection pour l'administration du produit.

L'injection doit être effectuée dans les 15 minutes suivant la reconstitution du produit.

Schéma 11

4.3 Préparer l'injection intramusculaire

OKEDI est administré par voie intramusculaire dans le muscle fessier ou deltoïde (voir 10.3 Propriétés pharmacocinétiques, absorption, sites d'injection).

Choisissez un site d'injection sans affection cutanée (nodules, lésions, pigmentation excessive, etc.).

Le produit ne doit pas être injecté sur un site où la peau est irritée, rougie, meurtrie, infectée ou marquée par une cicatrice de quelque manière que ce soit.

Bien nettoyer le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.

CONSEIL : Pour limiter les irritations, alterner les sites d'injection entre le muscle deltoïde et le muscle fessier.

4.4 Fixer l'aiguille de sécurité

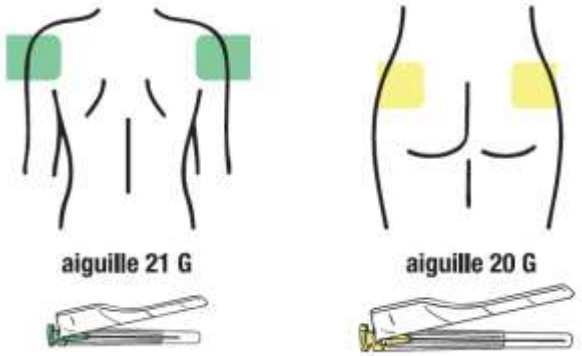
Sélectionnez l'aiguille adaptée (***voir Schéma 12***).

• Muscle deltoïde : 21 G, 1 pouce (2,5 cm) pour le muscle deltoïde (capuchon vert)

• Muscle glutéal : 20 G, 2 pouces (5 cm) pour le muscle glutéal (capuchon jaune).

Fixez l'aiguille grâce à un mouvement de rotation horaire. **Ne serrez pas trop l'aiguille.**

Schéma 12



4.5 Retirer les bulles d'air

- Tenez la seringue en position verticale pendant plusieurs secondes pour permettre aux éventuelles bulles d'air de remonter.
- En raison de la viscosité du médicament, les bulles peuvent ne pas remonter aussi rapidement que dans une solution aqueuse.
- Retirez le capuchon de l'aiguille et expulsez les bulles d'air (uniquement les grosses bulles) de la seringue.
- Si vous voyez une goutte de produit sortir de l'aiguille, tirez légèrement sur le piston pour éviter la perte de produit (***voir Schéma 13***).

⚠ **AUCUNE goutte de produit ne doit sortir de la seringue, sous peine d'avoir un dosage incorrect.**

Schéma 13

5. ADMINISTRATION ET MISE AU REBUT

5.1 Injecter le produit

Insérez l'aiguille totalement dans le muscle (***voir Schéma 14***). **NE PAS ADMINISTRER PAR UNE AUTRE VOIE.**

Schéma 14

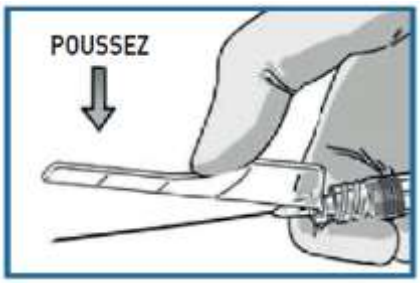
⚠ AVERTISSEMENTS

- **IL S'AGIT D'UN PRODUIT VISQUEUX. VEILLEZ À BIEN INJECTER LA TOTALITÉ DU PRODUIT.**
- **Le temps d'injection est plus long que d'habitude en raison de la viscosité du médicament.**
- **Attendez quelques secondes avant de retirer l'aiguille.**
- **Évitez d'injecter accidentellement le produit dans un vaisseau sanguin.**
- **Ne frottez pas et n'appliquez pas de pression sur le site d'injection.**

5.2 Mise au rebut des seringues

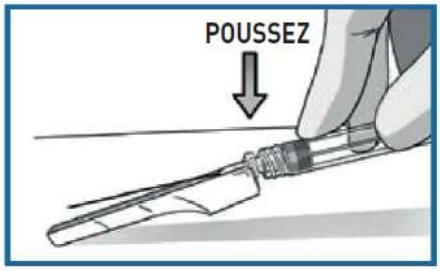
- Verrouillez le dispositif de sécurité de l'aiguille en appuyant dessus avec le doigt (***voir Schéma 15 A)*** ou en l'appuyant sur une surface plane (***voir Schéma 15 B***).
- Jetez immédiatement la seringue dans un bac à déchets sécurisé pour objets tranchants.

Schéma 15 A



OU

Schéma 15 B



4.5 Dose omise

Il faut éviter de manquer des injections d'OKEDI. Un patient qui manque une dose doit recevoir la dose manquante dès que possible et la suivante doit être programmée 4 semaines plus tard (voir 4.2 Dose recommandée et ajustement des doses, dose recommandée).

Il est conseillé de reprendre le traitement avec la même dose d'OKEDI que celle administrée précédemment. Après l'injection d'OKEDI, les valeurs de concentration plasmatique atteignent une exposition similaire à celle de l'état d'équilibre. La prise de rispéridone orale en complément n'est pas recommandée.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Aucun cas de surdosage n'a été signalé dans les études de précommercialisation d'OKEDI.

Des cas de surdosage ont été rapportés avec la rispéridone orale. En général, les signes et symptômes signalés étaient ceux résultant d'une exagération des effets pharmacologiques connus du médicament, c.-à-d. somnolence, sédation, tachycardie, hypotension et symptômes extrapyramidaux. En cas de surdosage, on a également signalé une hyponatrémie, une hypokaliémie, des convulsions, un QT prolongé et un QRS élargi.

Des torsades de pointes ont été rapportées en association avec un surdosage de rispéridone orale et de paroxétine.

Traitement du surdosage

En cas de surdosage aigu, ouvrir et maintenir les voies respiratoires et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. En cas de surdosage aigu, ouvrir et maintenir les voies respiratoires et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure une surveillance électrocardiographique continue pour détecter d'éventuelles arythmies. En cas de traitement antiarythmique, le disopyramide, le procaïnamide et la quinidine présentent un risque théorique d'effets d'allongement de l'intervalle QT qui pourraient s'ajouter à ceux de la rispéridone. De même, il est raisonnable de s'attendre à ce que les propriétés alpha-bloquantes du brétylium s'ajoutent à celles de la rispéridone, entraînant une hypotension problématique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la rispéridone. Des mesures de soutien appropriées doivent être mises en place. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités avec des mesures

appropriées, comme des liquides intraveineux et/ou des agents sympathomimétiques (l'épinéphrine et la dopamine ne doivent pas être utilisées, car la stimulation bêta peut aggraver l'hypotension en cas de blocage alpha induit par la rispéridone). En cas de symptômes extrapyramidaux graves, un médicament anticholinergique doit être administré. Une surveillance médicale étroite doit être maintenue jusqu'à ce que le patient se rétablisse.

Tenir compte des caractéristiques de libération prolongée d'OKEDI lors de l'évaluation des besoins en traitement et du rétablissement.

Pour la gestion d'une surdose présumée de drogue, communiquez avec votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada au 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	**Seringue préremplie de poudre** Poudre pour suspension à libération prolongée 75 mg et 100 mg de rispéridone	**Seringue préremplie de poudre** poly (D,L-lactide-co-glycolide) **Seringue préremplie de solvant** Sulfoxyde de diméthyle

Composition

Le Tableau 2 suivant présente les quantités livrées de matières premières et le volume approximatif livré pour les deux teneurs posologiques :

Tableau 2 – Description quantitative de chaque ingrédient pour les teneurs posologiques

Ingrédient	Teneur posologique	
	OKEDI 75 mg	OKEDI 100 mg
Rispéridone	75 mg	100 mg
Poly (D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) avec un rapport molaire 50:50 entre lactide et glycolide	150 mg	200 mg
Diméthylsulfoxyde (DMSO)	350 mg	466,7 mg
Quantité totale	575,0 mg	766,7 mg
Volume total	0,5 ml	0,7 ml

Formes pharmaceutiques et emballage

OKEDI est disponible sous forme de système de mélange stérile à deux seringues; une seringue à solvant préremplie avec le diméthylsulfoxyde de solvant, une solution transparente et incolore. La seringue à poudre est préremplie de rispéridone blanche à blanc-jaunâtre et de copolymère d'acide poly (lactide-coglycolide). Le produit est fourni sous forme de trousse et contient la seringue préremplie liquide, la seringue préremplie en poudre et 2 aiguilles de sécurité; une aiguille de sécurité de 21 g de 1 pouce (2,5 cm) avec un capuchon vert pour l'administration de deltoïdes et une aiguille de sécurité de 20 g de 2 pouces (5 cm) avec un capuchon jaune pour l'administration fessière.

Après mélange, OKEDI est une suspension injectable à libération prolongée, pour usage intramusculaire, dont les teneurs de rispéridone sont les suivantes : 75 mg et 100 mg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir ENCADRÉ 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Généralités

Régulation de la température corporelle : La perturbation de la capacité du corps à réduire la température corporelle centrale a été attribuée aux agents antipsychotiques. L'hyperthermie et l'hypothermie ont été rapportées en association avec l'utilisation de rispéridone par voie orale. La prudence est recommandée lors de la prescription à des patients qui seront confrontés à des conditions pouvant contribuer à une élévation ou à une réduction de la température centrale, p. ex. exercice intense, exposition à une chaleur ou à un froid extrêmes, administration concomitante de médicaments avec activité anticholinergique ou déshydratation.

Chutes : Des cas de somnolence, d'hypotension posturale, d'instabilité motrice et sensorielle ont été rapportés lors de l'utilisation d'antipsychotiques, y compris OKEDI, qui peuvent entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Pour les patients, en particulier les personnes âgées, atteints de maladies, d'affections ou de médicaments qui pourraient exacerber ces effets, évaluer le risque de chutes lors de l'instauration d'un traitement antipsychotique et de façon récurrente chez les patients sous traitement antipsychotique à long terme.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Cardiovasculaire

Hypotension orthostatique et syncope : La rispéridone peut induire une hypotension orthostatique associée à des vertiges, une tachycardie et, chez certains patients, une syncope, ce qui reflète probablement ses propriétés antagonistes alpha-adrénergiques. Les patients devraient recevoir des instructions sur les interventions non pharmacologiques qui aident à réduire l'apparition d'hypotension orthostatique (p. ex. s'asseoir sur le bord du lit pendant plusieurs minutes avant de tenter de se tenir debout le matin et de se lever lentement d'une position assise).

OKEDI doit être utilisé avec une prudence particulière chez (1) les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'ischémie, d'insuffisance cardiaque ou d'anomalies de la conduction), une maladie cérébrovasculaire et des affections qui prédisposeraient

les patients à l'hypotension, par exemple déshydratation et hypovolémie, et (2) chez les personnes âgées et (3) chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. La surveillance des signes vitaux orthostatiques devrait être envisagée chez tous ces patients et une réduction de la dose devrait être envisagée en cas d'hypotension. Une hypotension cliniquement significative a été observée lors de l'utilisation concomitante de rispéridone par voie orale et d'antihypertenseurs.

Intervalle QT : Des précautions doivent être prises lorsque OKEDI est prescrit chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, des antécédents d'arythmie cardiaque, des patients présentant un syndrome du QT long congénital, une bradycardie ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) et en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, car il peut augmenter le risque d'effets arythmogènes.

Conduite et utilisation de machines

Potentiel de déficience cognitive et motrice : La somnolence, la sédation et les étourdissements ont été rapportés comme effets indésirables chez les sujets traités par OKEDI (voir 8.2 Effets indésirables des essais cliniques). Les antipsychotiques, y compris OKEDI, peuvent nuire au jugement, à la pensée ou à la motricité. Les patients doivent être avertis de l'exécution d'activités nécessitant de la vigilance mentale, comme l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite d'un véhicule automobile, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement à la rispéridone ne leur nuit pas.

Système endocrinien et métabolisme

Dyslipidémie : Des altérations indésirables des lipides ont été observées chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques.

Hyperglycémie et diabète sucré : Des cas d'hyperglycémie et de diabète ont été rapportés chez des sujets traités par OKEDI.

Des cas d'hyperglycémie, de diabète sucré et d'exacerbation de diabète préexistant, dans certains cas graves et associés à une acidocétose, à un coma hyperosmolaire ou à un décès, ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques, dont la rispéridone. Une acidocétose diabétique (ACD) est survenue chez des patients traités par des antipsychotiques sans antécédents d'hyperglycémie rapportés. Une surveillance clinique appropriée des patients traités avec des antipsychotiques est recommandée conformément aux lignes directrices sur les antipsychotiques utilisées.

L'évaluation de la relation entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et les anomalies du glucose est compliquée par la possibilité d'un risque accru de diabète sucré chez les patients schizophrènes et par l'incidence croissante du diabète sucré dans la population générale. Compte tenu de ces facteurs de confusion, la relation entre l'utilisation atypique d'antipsychotiques et les effets indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas complètement comprise. Cependant, des études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients traités par des antipsychotiques atypiques.

- Les patients dont le diagnostic de diabète sucré a été établi et qui commencent à prendre des antipsychotiques atypiques, y compris OKEDI, doivent être surveillés régulièrement pour détecter une détérioration du contrôle glycémique. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète sucré (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) qui commencent un traitement par antipsychotiques atypiques, y compris OKEDI, devraient subir des tests de glycémie à jeun au début du traitement et périodiquement pendant le traitement.

- Tout patient traité par des antipsychotiques atypiques, y compris OKEDI, doit être surveillé pour détecter les symptômes d'hyperglycémie, y compris la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse. Les patients qui développent des symptômes d'hyperglycémie au cours d'un traitement par des antipsychotiques atypiques, y compris OKEDI, doivent subir un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie a disparu après l'arrêt de l'antipsychotique atypique, y compris la rispéridone; cependant, certains patients ont dû poursuivre un traitement antidiabétique malgré l'arrêt de la rispéridone.

Hyperprolactinémie : Comme pour les autres médicaments qui antagonisent les récepteurs de la dopamine D2, la rispéridone augmente les niveaux de prolactine, et l'élévation persiste pendant l'administration chronique. La rispéridone est associée à des niveaux d'élévation de la prolactine plus élevés que les autres agents antipsychotiques.

L'hyperprolactinémie peut supprimer l'hormone de libération de gonadotrophines hypothalamiques, la GnRH, ce qui entraîne une réduction de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires. Cela peut inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogenèse gonadique chez les femmes et les hommes. Des cas de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'impuissance ont été rapportés chez des patients recevant des composés élevés en prolactine. L'hyperprolactinémie de longue date associée à l'hypogonadisme peut entraîner une diminution de la densité osseuse chez les sujets féminins et masculins.

OKEDI ne doit être administré à des patientes atteintes d'un cancer du sein déjà détecté que si les avantages l'emportent sur les risques potentiels. Il faut également faire preuve de prudence lorsque l'on envisage un traitement par OKEDI chez les patients atteints de tumeurs hypophysaires. Des expériences de culture de tissus indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein humains sont dépendants de la prolactine *in vitro*. Une augmentation des néoplasies des cellules de l'hypophyse, de la glande mammaire et des îlots pancréatiques (adénocarcinomes mammaires, adénomes hypophysaires et pancréatiques) a été observée dans les études de cancérogénicité de la rispéridone menées chez la souris et le rat (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Ni les essais cliniques ni les essais épidémiologiques menés à ce jour n'ont montré de lien entre l'administration chronique de cette classe de médicaments et la tumorigenèse chez l'homme; les preuves disponibles sont considérées comme trop limitées pour être concluantes à l'heure actuelle.

Gain de poids : Une prise de poids a été observée lors de l'utilisation atypique d'antipsychotiques. Une surveillance clinique du poids est recommandée.

Gastrointestinal

Effet antiémétique : Conformément à son effet antagoniste de la dopamine, OKEDI peut avoir un effet antiémétique. Un tel effet peut masquer les signes de toxicité attribuables à un surdosage avec d'autres médicaments ou masquer les symptômes d'une maladie comme l'obstruction intestinale, le syndrome de Reye et la tumeur au cerveau.

Dysphagie : La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation d'antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de démence avancée de la maladie d'Alzheimer. OKEDI et les autres médicaments antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie par aspiration.

Appareil génito-urinaire

Priapisme : Les médicaments ayant des effets de blocage alpha-adrénergique ont été signalés comme induisant le priapisme. Des cas de priapisme ont été rapportés avec la rispéridone par voie orale au cours de la surveillance post-commercialisation. Cet effet indésirable, comme pour les autres médicaments psychotropes, ne semblait pas dépendre de la dose et ne correspondait pas à la durée du traitement. Un priapisme grave peut nécessiter une intervention chirurgicale.

Hématologie

Leucopénie, neutropénie, agranulocytose : Au cours des essais cliniques et/ou de l'expérience post-commercialisation, des événements de leucopénie et de neutropénie ont été rapportés temporellement liés aux agents antipsychotiques, y compris la rispéridone. Des cas d'agranulocytose ont également été signalés.

Les facteurs de risque possibles de leucopénie et de neutropénie comprennent une faible leucocytémie préexistante et des antécédents de leucopénie et de neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients ayant des antécédents de faible leucocytémie/NAN cliniquement significatifs ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse, effectuer fréquemment une formule sanguine complète (FSC) au cours des premiers mois de traitement. Chez ces patients, envisager l'arrêt du traitement par OKEDI dès les premiers signes d'une diminution cliniquement significative des globules blancs en l'absence d'autres facteurs responsables.

Les patients présentant une neutropénie cliniquement significative doivent faire l'objet d'une surveillance attentive à la présence de fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et être traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Arrêtez OKEDI chez les patients présentant une neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles <1000/mm3) et surveillez leur taux de globules blancs jusqu'à ce qu'ils se rétablissent.

Thromboembolie veineuse : Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris une embolie pulmonaire mortelle, ont été rapportés avec des antipsychotiques, y compris la rispéridone orale, dans des rapports de cas et/ou des études d'observation. Lors de la prescription d'OKEDI, tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

OKEDI n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Sur la base de la rispéridone orale, les patients souffrant d'insuffisance hépatique présentent des augmentations de la concentration plasmatique de la fraction libre de la rispéridone, ce qui peut entraîner une augmentation de l'effet de la rispéridone.

Utiliser OKEDI avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Avant de commencer le traitement, il est conseillé de doter soigneusement les patients d'au moins 3 mg par jour de rispéridone orale (réduction de moitié des doses initiales et ralentissement de la titration). Si les patients peuvent tolérer 3 mg de rispéridone par voie orale et sont stables sur le plan psychiatrique, une dose de 75 mg d'OKEDI peut être envisagée.

Système immunitaire

Hypersensibilité : Les patients présentant une hypersensibilité à la rispéridone orale, à la palipéridone ou à tout autre ingrédient de la formulation ou composant du contenant ne doivent pas être traités par OKEDI (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

De très rares cas d'hypersensibilité sévère (par exemple, anaphylaxie, œdème de Quincke, choc anaphylactique) ont été signalés spontanément après la mise sur le marché chez certains patients après l'injection de rispéridone. On ne sait pas combien de ces patients toléraient auparavant la rispéridone ou la palipéridone par voie orale. **Cependant, des réactions de type anaphylactique sont survenues après l'injection de rispéridone chez des patients ayant déjà toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale.** Les symptômes de l'anaphylaxie comprennent une éruption cutanée, de l'urticaire, un œdème périphérique, un gonflement des yeux, de la langue et du visage, une hyperhidrose, une dyspnée et une hypotension. Le traitement ultérieur par OKEDI doit être interrompu si de tels symptômes apparaissent. Les patients présentant une hypersensibilité à la rispéridone orale, à la palipéridone ou à tout autre ingrédient de la formulation ou composant du contenant ne doivent pas être traités par OKEDI (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). La prudence est également de mise chez les patients qui ont eu des réactions allergiques graves à d'autres médicaments. Avant de commencer le traitement par OKEDI, la tolérabilité par la rispéridone orale doit être établie (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8.5 Effets indésirables après la mise sur le marché). Pour une liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

Neurologique

Symptômes extrapyramidaux : Des symptômes de dystonie, des contractions anormales prolongées des groupes musculaires, peuvent survenir chez les personnes sensibles au cours des premiers jours de traitement. Les symptômes dystoniques comprennent des spasmes musculaires du cou, évoluant parfois vers une sensation d'oppression de la gorge, des difficultés à avaler, des difficultés respiratoires et/ou une protrusion de la langue. Bien que ces symptômes puissent survenir à faibles doses, ils surviennent plus fréquemment et avec une plus grande gravité avec une forte puissance et à des doses plus élevées d'antipsychotiques de première génération. Un risque élevé de dystonie aiguë est observé chez les hommes et les groupes d'âge plus jeunes (voir 8.2 Effets indésirables des essais cliniques, symptômes extrapyramidaux).

Symptômes extrapyramidaux et psychostimulants : La prudence est de mise chez les patients recevant à la fois des psychostimulants (par exemple le méthylphénidate) et la rispéridone, car des symptômes extrapyramidaux pourraient apparaître lors de l'ajustement de l'un des médicaments ou des deux. L'arrêt progressif d'un traitement ou des deux traitements devrait être envisagé (voir 9.2 Interactions médicamenteuses).

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Un ensemble de symptômes potentiellement mortels, parfois appelé syndrome malin des neuroleptiques (SMN), a été rapporté en association avec des antipsychotiques, dont la rispéridone. Les manifestations cliniques du SMN sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental et des signes d'instabilité autonome (pouls ou tension artérielle irréguliers, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). D'autres signes peuvent inclure une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

L'évaluation diagnostique des patients atteints de ce syndrome est compliquée. Pour établir un diagnostic, il est important d'identifier les cas dans lesquels la présentation clinique comprend à la fois une maladie grave (pneumonie, infection systémique, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux

(SEP) non traités ou traités de manière inadéquate. D'autres éléments importants à prendre en compte dans le diagnostic différentiel sont la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et la pathologie primaire du système nerveux central.

La gestion du SMN devrait comprendre :
(1) l'arrêt immédiat des antipsychotiques et des autres médicaments non essentiels au traitement concomitant; (2) un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale; et (3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pour lequel des traitements spécifiques sont disponibles. Il faut tenir compte de la nature à longue durée d'action d'OKEDI. Il n'y a pas d'accord général sur les schémas de traitement pharmacologique spécifiques pour le SMN non compliqué.

Si un patient a besoin d'un traitement antipsychotique après son rétablissement du SMN, la réintroduction potentielle d'un traitement médicamenteux doit être soigneusement étudiée. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive étant donné que des récidives du SMN ont été signalées.

Convulsions : Des cas de convulsions ont été observés dans le cadre des études réalisées avant la commercialisation de la rispéridone chez des adultes atteints de schizophrénie. Il faut faire preuve de prudence lorsque OKEDI est administré à des patients qui ont des antécédents de convulsions ou d'autres états susceptibles d'abaisser le seuil convulsif.

Dyskinésie tardive : Un syndrome de mouvements dyskinétiques involontaires, potentiellement irréversibles, peut se développer chez les patients traités par des médicaments antipsychotiques. Bien que la prévalence du syndrome semble être la plus élevée chez les personnes âgées, en particulier les femmes âgées, il est impossible de prédire quels patients développeront le syndrome. On ne sait pas si les produits antipsychotiques diffèrent dans leur potentiel à provoquer une dyskinésie tardive.

On estime que le risque de développer une dyskinésie tardive et la probabilité qu'elle devienne irréversible augmentent avec la durée du traitement et la dose cumulative totale de médicaments antipsychotiques administrés au patient. Cependant, le syndrome peut se développer, bien que beaucoup plus rarement, après des périodes de traitement relativement brèves à faibles doses.

Il n'existe aucun traitement connu pour les cas établis de dyskinésie tardive, bien que le syndrome puisse disparaître, partiellement ou complètement, si le traitement antipsychotique est interrompu. Cependant, le traitement antipsychotique lui-même peut supprimer (ou partiellement supprimer) les signes et symptômes du syndrome et ainsi masquer le processus sous-jacent. L'effet de la suppression symptomatique sur l'évolution à long terme du syndrome est inconnu.

Compte tenu de ces considérations, OKEDI doit être prescrit de manière à minimiser la survenue d'une dyskinésie tardive. Le traitement antipsychotique chronique doit généralement être réservé aux patients souffrant d'une maladie chronique : (1) dont on sait qu'il répond aux médicaments antipsychotiques; et (2) pour lequel il n'existe pas d'autres traitements aussi efficaces, mais potentiellement moins nocifs, ou pour lequel ces traitements ne sont pas appropriés. Il faut rechercher la dose la plus faible et la plus courte durée de traitement produisant une réponse clinique satisfaisante. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive apparaissent chez un patient traité par OKEDI, l'arrêt du médicament doit être envisagé. Cependant, certains patients peuvent nécessiter un traitement par OKEDI malgré la présence du syndrome.

Utilisation chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy (DCL) : Les médecins doivent évaluer les risques par rapport aux bénéfices lorsqu'ils prescrivent des

antipsychotiques, y compris OKEDI, à des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy (DCL), car ces deux groupes peuvent présenter un risque accru de syndrome malin des neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Cette sensibilité accrue peut se manifester par la confusion, l'obtondation et l'instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

Ophtalmologie

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire : Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'une opération de la cataracte chez des patients traités avec des médicaments ayant un effet antagoniste alpha1a-adrénergique.

Cette variante du syndrome de la petite pupille se caractérise par la combinaison d'un iris flasque qui se gonfle en réponse aux courants d'irrigation peropératoires, d'un myosis peropératoire progressif malgré la dilatation préopératoire avec des médicaments mydriatiques standard et d'un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phacoémulsification. Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou passée de médicaments ayant un effet antagoniste alpha1a-adrénergique doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant une opération de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque lié à l'arrêt du traitement antipsychotique.

Psychiatrie

Suicide : Il y a un risque accru de suicide ou de tentative de suicide chez les patients atteints de schizophrénie et, par conséquent, une surveillance étroite et une prise en charge clinique appropriée des patients à risque élevé devraient accompagner le traitement médicamenteux. OKEDI doit être administré par un professionnel de la santé (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION); par conséquent, le suicide dû à une surdose est peu probable.

Santé rénale

Insuffisance rénale : OKEDI n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients souffrant d'insuffisance rénale ont une capacité d'élimination de la fraction antipsychotique active inférieure à celle des adultes normaux.

Utiliser OKEDI avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Avant d'initier le traitement, il est conseillé d'augmenter prudemment la dose de rispéridone orale jusqu'à au moins 3 mg par jour. Si les patients peuvent tolérer 3 mg de rispéridone par voie orale et sont stables sur le plan psychiatrique, une dose de 75 mg d'OKEDI peut être envisagée.

Santé reproductive

- **Fertilité**

  D'après l'action pharmacologique de la rispéridone (antagonisme des récepteurs D2), le traitement par OKEDI peut entraîner une augmentation des taux sériques de prolactine, ce qui peut entraîner une réduction réversible de la fertilité chez les femmes ayant un potentiel reproducteur (voir **7.1.1 Femmes enceintes**).

- **Risques**

Effets tératogènes : Aucune étude de toxicité pour le développement n'a été réalisée avec OKEDI.

Les données publiées dans les études d'observation, les registres des naissances et les rapports de cas sur l'utilisation d'antipsychotiques atypiques pendant la grossesse ne font pas état d'une association claire entre les antipsychotiques et les malformations congénitales majeures. Une étude observationnelle prospective incluant 6 femmes traitées par rispéridone a démontré le passage placentaire de la rispéridone et de la palipéridone. Une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir d'une base de données Medicaid sur 9 258 femmes exposées à des antipsychotiques pendant leur grossesse n'a pas révélé de risque accru de malformations congénitales majeures. On a observé une légère augmentation du risque de malformations congénitales majeures (RR = 1,26, IC à 95 % 1,02 -1,56) et de malformations cardiaques (RR = 1,26, IC à 95 % 0,88 -1,81) dans un sous-groupe de 1 566 femmes exposées à la rispéridone au cours du premier trimestre de la grossesse; cependant, il n'existe aucun mécanisme d'action pour expliquer la différence dans les taux de malformation.

De multiples études ont été menées sur la rispéridone orale sur des souris et des rats en gestation. Plusieurs effets tératogènes ont été observés, notamment la fente palatine, le retard de développement et la mortalité de la progéniture. Pour plus de détails, voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement, Effets tératogènes.

Effets non tératogènes : Des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage, y compris agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire et troubles de l'alimentation ont été rapportés chez des nouveau-nés ayant été exposés à des antipsychotiques, y compris la rispéridone, au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes sont plus ou moins graves. Surveillez l'apparition de symptômes extrapyramidaux et/ou de symptômes de sevrage chez les nouveau-nés et gérez les symptômes de manière appropriée. Certains nouveau-nés se sont rétablis en quelques heures ou quelques jours sans traitement spécifique; d'autres ont dû être hospitalisés de façon prolongée.

Les nouveau-nés exposés à des médicaments antipsychotiques au cours du troisième trimestre de la grossesse courent un risque de symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après l'accouchement. Les données globales disponibles provenant d'études épidémiologiques publiées sur des femmes enceintes exposées à la rispéridone n'ont pas établi de risque associé au médicament de malformations congénitales majeures, de fausses couches ou d'effets indésirables pour la mère ou le fœtus. Il existe des risques pour la mère associés à la schizophrénie non traitée et à l'exposition aux antipsychotiques, y compris OKEDI, pendant la grossesse.

Peau

Les réactions cutanées graves (RCG), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) sont des effets indésirables potentiellement mortels qui ont été signalés au cours de l'exposition à la rispéridone. Les RCG se présentent généralement sous la forme d'une combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et possible éosinophilie. Interrompre l'administration de la rispéridone en cas de réactions cutanées graves.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

OKEDI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les avantages attendus pour la mère l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus.

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à des antipsychotiques atypiques, y compris OKEDI, pendant la grossesse. Les professionnels de la santé sont encouragés à inscrire leurs patientes en communiquant avec le Registre national de grossesse pour les antipsychotiques atypiques au 1 866 961-2388 ou en ligne à **http://womensmentalhealth.org/clinical-and-researchprograms/pregnancyregistry/**.

7.1.2 Femmes qui allaitent

La rispéridone apparaît dans le lait des chiennes allaitantes. La concentration de rispéridone était similaire dans le lait et le plasma, tandis que celle de 9-hydroxyrispéridone était plus élevée dans le lait que dans le plasma. Il a été démontré que la rispéridone et la 9-hydroxyrispéridone sont également excrétées dans le lait maternel.

L'allaitement ne doit pas être entrepris pendant que la patiente reçoit OKEDI et pendant au moins 12 semaines après la dernière injection.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Les essais cliniques sur OKEDI n'ont pas porté sur des sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes.

En général, le choix de la dose pour un patient âgé doit être fait avec prudence, une dose initiale plus faible étant recommandée, ce qui reflète une diminution de la clairance pharmacocinétique chez les personnes âgées, ainsi qu'une fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux. Par conséquent, les patients gériatriques doivent d'abord être titrés avec de la rispéridone par voie orale, afin de s'assurer que la dose la plus faible d'OKEDI leur convient.

On sait que ce médicament est fortement excrété par les reins et la clairance est diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale auxquels on devrait administrer des doses réduites. Parce que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée; surveiller la fonction rénale et ajuster la posologie.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, titrer soigneusement avec la rispéridone orale (réduction de moitié des doses initiales et ralentissement de la titration) avant de commencer le traitement par OKEDI à une dose de 75 mg. OKEDI n'a pas été étudié systématiquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale; cependant, cet effet a été étudié avec la rispéridone par voie orale (voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Gériatrie).

Utilisation chez les patients gériatriques atteints de démence

Mortalité globale : Les patients âgés atteints de démence traités avec des antipsychotiques atypiques ont une mortalité accrue comparativement au placebo dans une méta-analyse de 13 essais contrôlés portant sur divers antipsychotiques atypiques. Dans six essais contrôlés contre placebo portant sur la rispéridone par voie orale dans cette population, l'incidence de mortalité était de 4,0 % chez les patients traités par rispéridone comparativement à 3,1 % chez les patients traités par placebo (voir l'encadré 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Utilisation concomitante avec le furosémide : Dans les essais contrôlés par placebo sur la rispéridone orale chez des patients âgés atteints de démence, une incidence plus élevée de mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 %; âge moyen 89 ans, intervalle 75-97) par rapport aux patients traités par rispéridone seule (3,1 %; âge moyen 84 ans, intervalle 70-96), furosémide seul (4,1 %; âge moyen 80 ans, intervalle 67-90) ou placebo sans furosémide (2,9 %; âge moyen 88 ans, intervalle 71-100). L'augmentation de la mortalité chez les patients traités par furosémide et rispéridone a été observée dans deux des quatre essais cliniques.

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cette constatation, et aucun modèle cohérent de cause de décès n'a été observé. Néanmoins, il convient d'être prudent et d'examiner les risques et les avantages de cette association avant de décider de l'utiliser. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques en concomitance avec la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation était un facteur de risque global de mortalité et devrait donc être soigneusement évitée chez les patients âgés atteints de démence.

Effets indésirables d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients âgés atteints de démence : Dans les essais contrôlés contre placebo menés chez des patients âgés atteints de démence, on a observé une incidence significativement plus élevée d'événements indésirables cérébrovasculaires (AVC et crises ischémiques transitoires), y compris les décès chez les patients (âge moyen de 85 ans; intervalle de 73 à 97 ans) traités par rispéridone par voie orale, comparativement aux patients recevant le placebo. Les renseignements sont insuffisants pour déterminer si les effets indésirables d'accident vasculaire cérébral chez les patients âgés atteints de démence sont associés spécifiquement à la rispéridone ou à d'autres agents antipsychotiques.

Dysphagie : La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation d'antipsychotiques. La pneumonie d'aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de démence d'Alzheimer à un stade avancé. OKEDI et les autres médicaments antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie par aspiration.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les mêmes effets indésirables décrits pour d'autres produits contenant de la rispéridone ou de la palipéridone doivent être pris en compte dans le traitement par OKEDI.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) sont l'augmentation de la prolactine dans le sang, l'hyperprolactinémie, l'akathésie, les maux de tête, la somnolence, l'augmentation du poids, la douleur au site d'injection et les étourdissements. De plus, la fréquence des réactions signalées

au site d'injection était similaire dans les groupes de traitement avec OKEDI et le placebo; la fréquence fréquente (≥ 5 %) était la douleur au site d'injection. Le profil de sécurité systémique d'OKEDI était cohérent avec le profil de sécurité connu de la rispéridone orale.

Cessations en raison d'effets indésirables

La schizophrénie était l'événement indésirable unique ayant mené à l'arrêt du traitement, qui s'est produit à un taux ≥ 1 % chez les patients traités par Okedi (2,1 % dans chaque groupe), mais inférieur à celui du placebo (5,4 %) dans l'étude de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. Dans une étude ouverte sur l'innocuité à long terme de 12 mois, les effets indésirables associés à l'arrêt du traitement étaient : schizophrénie (7 sujets, 3,3 %), akathésie, stéatose hépatique, lésion hépatocellulaire, augmentation de poids, diabète sucré, akathésie, trouble extrapyramidal, diminution de la libido, idées suicidaires et gynécomastie (chaque sujet, 0,5 %).

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques; par conséquent, ils peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments en utilisation réelle.

L'innocuité d'OKEDI a été évaluée chez un total de 549 sujets adultes atteints de schizophrénie ayant reçu au moins 1 dose d'OKEDI de la dose recommandée de 75 mg ou 100 mg, au cours du programme de développement clinique. Au total, 147 sujets atteints de schizophrénie ont reçu un placebo. Parmi les 549 sujets atteints de schizophrénie qui ont reçu OKEDI, 163 ont participé à des essais cliniques du programme de développement et 386 ont été inclus dans l'étude de 12 semaines contrôlée par placebo, randomisée, en double aveugle, ou dans son étude de prolongation ouverte (PO) d'un an. Dans le cadre de cette étude, 290 ont reçu OKEDI pendant les phases placebo + PO, 55 sujets du groupe placebo de la phase DB continue dans la phase PO et 41 étaient des sujets de novo dans la phase PO. Parmi ces 386 sujets atteints de schizophrénie issus de l'étude placebo + PO, 168 sujets ont reçu au moins 13 doses d'OKEDI pendant les phases placebo et PO, dont 78 patients (20,2 %) qui ont reçu 13 doses, un patient (1,0 %) qui a reçu 15 doses et 89 patients (23,1 %) qui ont reçu 16 doses d'OKEDI.

Le Tableau 3 présente les effets indésirables émergents survenus sous traitement ayant une incidence de 1 % ou plus et supérieure à celle du placebo.

Tableau 3 — Effets indésirables émergents survenus sous traitement chez 1 % ou plus des sujets traités par Okedi (et plus que le placebo) dans un essai de 12 semaines sur la schizophrénie en double aveugle, contrôlé par placebo et à dose fixe.

Classe d'organes systémiques Terme privilégié	Placebo (N=147)	OKEDI	
		75 mg (n= 144)	100 mg (n= 146)
	(Pourcentage de sujets ayant déclaré un effet indésirable)		
Troubles cardiaques			

Classe d'organes systémiques Terme privilégié	Placebo (N=147)	OKEDI	
		75 mg (n= 144)	100 mg (n= 146)
	(Pourcentage de sujets ayant déclaré un effet indésirable)		
Tachycardie	0	2 (1,4)	4 (2,7)
Troubles endocriniens			
Hyperprolactinémie	1 (0,7)	8 (5,6)	13 (8,9)
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	2 (1,4)	4 (2,8)	2 (1,4)
Diarrhée	0	2 (1,4)	0
Dyspepsie	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)
Classification par discipline médicale			
Asthénie	1 (0,7)	2 (1,4)	0
Douleur au site d'injection	5 (3,4)	8 (5,6)	4 (2,7)
Infections et infestations			
Bronchite	0	0	2 (1,4)
Nasopharyngite	0	5 (3,5)	4 (2,7)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)
Investigations			
Augmentation de l'alanine aminotransférase	3 (2,0)	4 (2,8)	7 (4,8)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	3 (2,0)	2 (1,4)	4 (2,7)
Cholestérol sanguin augmenté	0	0	3 (2,1)
Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang	2 (1,4)	3 (2,1)	2 (1,4)
Augmentation de la pression artérielle	0	2 (1,4)	1 (0,7)
Augmentation de la prolactine dans le sang	0	13 (9,0)	21 (14,4)
Augmentation des triglycérides sanguins	1 (0,7)	4 (2,8)	3 (2,1)
Augmentation du poids	3 (2,0)	10 (6,9)	8 (5,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diabète sucré	0	2 (1,4)	2 (1,4)

Classe d'organes systémiques Terme privilégié	Placebo (N=147)	OKEDI	
		75 mg (n= 144)	100 mg (n= 146)
	(Pourcentage de sujets ayant déclaré un effet indésirable)		
Augmentation de l'appétit	0	2 (1,4)	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleurs dorsales	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (0,7)
Tensions musculaires	0	3 (2,1)	0
Myalgie	0	3 (2,1)	2 (1,4)
Troubles du système nerveux			
Akathisie	3 (2,0)	6 (4,2)	11 (7,5)
Étourdissements	4 (2,7)	5 (3,5)	6 (4,1)
Dystonie	1 (0,7)	4 (2,8)	3 (2,1)
Maux de tête	5 (3,4)	15 (10,4)	12 (8,2)
Dystonie oromandibulaire	0	1 (0,7)	2 (1,4)
Somnolence	4 (2,7)	4 (2,8)	8 (5,5)
Troubles psychiatriques			
Rêves anormaux	1 (0,7)	2 (1,4)	0
Insomnie	6 (4,1)	4 (2,8)	6 (4,1)
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein			
Galactorrhée	0	1 (0,7)	2 (1,4)
Troubles vasculaires			
Hypertension	1 (0,7)	0	2 (1,4)

Effets indésirables sélectionnés

Changements dans le poids corporel : Les données d'un essai contrôlé par placebo en double aveugle (DA) de 12 semaines indiquent une augmentation dose-dépendante de la prise de poids ≥ 7 % entre les évaluations initiales et postdose dans les groupes OKEDI 75 mg et 100 mg par rapport au placebo.

Le Tableau 4 présente les données de l'étude de 12 semaines, contrôlée par placebo, menée avec OKEDI chez des sujets adultes atteints de schizophrénie.

Tableau 4 — Variation du poids corporel du début à la fin de l'étude et augmentation de ≥ 7 % par rapport au niveau initial dans une étude de 12 semaines en double aveugle et contrôlée par placebo chez des participants adultes atteints de schizophrénie

	OKEDI 75 mg	OKEDI 100 mg	Placebo
Poids * Variation moyenne du point de départ à la fin de l'étude, kg	n=144 2,2 ± 3,51	n=146 2,0 ± 5,66	n=147 0,2 ± 3,58
Gain de poids ≥ 7 % d'augmentation par rapport à la valeur de base**	15/129 (11,6 %)	20/126 (15,9 %)	5/121 (4,1 %)

*Le « n » de la ligne Changement moyen pondéral représente le nombre de participants ayant des données au début et à la fin des visites d'étude.
** Les données sont indiquées comme le nombre de sujets ayant au moins une valeur postinitiale comme dénominateur et le nombre de participants satisfaisant au critère prédéfini comme numérateur.

Dans le cadre d'une étude d'extension ouverte de 12 mois sur l'innocuité, pour tous les sujets recevant OKEDI, y compris les sujets sous placebo transférés à OKEDI à partir de l'essai DB, les patients transférés à OKEDI et les patients de novo déjà stabilisés sous rispéridone avant l'inscription à l'étude OLE, l'augmentation moyenne du poids par rapport aux valeurs initiales était de 0,9 ± 5,14 kg et 1,2 ± 3,09 kg après traitement par OKEDI 75 mg et 100 mg, respectivement.

Symptômes extrapyramidaux (SEP) : Plusieurs méthodes ont été utilisées pour mesurer les SEP : (1) le score clinique global d'échelle d'acathisie de Barnes (BARS) qui évalue l'acathisie, (2) le score d'échelle de mouvements involontaires anormaux (AIMS) qui évalue la dyskinésie, (3) le score global Simpson-Angus Scale (SAS) qui évalue de manière générale le parkinsonisme, et (4) l'incidence des déclarations spontanées d'effets indésirables liés aux SEP.

Dans l'étude de 12 semaines en double aveugle contrôlée par placebo, les changements moyens par rapport aux valeurs initiales des scores totaux BARS, AIMS et SAS étaient comparables entre les patients traités par OKEDI et les patients traités par placebo. Dans toutes les évaluations postinitiales, les variations moyennes par rapport à la valeur de base étaient comprises entre 0,0 et 0,1 (inclusivement) pour le BARS, entre -0,1 et 0,1 (inclusivement) pour l'AIMS et entre 0,048 et 0,145 (inclusivement) pour le SAS.

Les taux de TEE associés aux SEP étaient similaires dans tous les groupes de traitement. L'incidence d'acathisie était plus élevée dans le groupe OKEDI 100 mg (7,5 %) que dans le groupe OKEDI 75 mg (4,2 %) et dans le groupe placebo (2,0 %); les rapports de troubles extrapyramidaux étaient plus élevés dans le groupe OKEDI 100 mg (0,7 %) que dans les groupes OKEDI 75 mg (0 %) et placebo (0 %).

Les cas de dystonie étaient plus élevés dans les groupes OKEDI 75 mg (2,8 %) que dans les groupes OKEDI 100 mg (2,1 %) et placebo (0,7 %).

Évaluation de la douleur et réactions locales au site d'injection : Les effets indésirables observés liés au site d'injection et leur fréquence étaient similaires entre le site d'injection deltoïde et le site d'injection fessier.

- **Effets indésirables signalés :** L'effet indésirable lié au site d'injection le plus fréquemment signalé était la douleur avec 3,4 %, 5,6 % et 2,7 % pour le placebo, OKEDI 75 mg et OKEDI 100 mg,

respectivement. Parmi les effets indésirables liés au site d'injection, la douleur et l'enflure étaient fréquents avec une fréquence globale de 3,9 % et 1,1 %; l'inconfort et l'érythème étaient rares avec une fréquence globale de 0,2 % et 0,7 %, respectivement. Aucun effet indésirable d'induration n'a été enregistré. La majorité de ces réactions ont été signalées comme étant de gravité légère à modérée et ont été résolues dans la première semaine suivant l'administration.

- **Évaluation du site d'injection et score de douleur :** En plus des effets indésirables observés au cours de l'étude de 12 semaines, en double aveugle et contrôlée par placebo, les participants ont évalué la douleur au site d'injection à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) (0 = aucune douleur à 10 = insupportable douleur) après chaque dose et les sites d'injection ont été évalués pour la rougeur, l'enflure et l'induration par le personnel désigné après chaque injection. Les scores moyens de l'EVA de la douleur au point d'injection rapportés par le sujet étaient similaires pour tous les groupes de traitement après l'une ou l'autre des injections. Le score global moyen de l'EVA était de 2,4 ± 2,56, 2,3 ± 2,31 et 2,5 ± 2,38 pour le placebo, OKEDI 75 mg et OKEDI 100 mg, respectivement. Parmi les réactions au site d'injection évaluées par le personnel du site d'étude désigné, la rougeur et l'enflure étaient courantes, avec des fréquences globales de 6,2 % et 1,8 %, respectivement. L'induration était rare, avec une fréquence globale de 0,7 %.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Autres effets indésirables observés au cours des évaluations d'essais cliniques d'OKEDI

La liste suivante des effets indésirables moins fréquents (moins de 1 %) dans les études de phase 3 n'inclut pas les réactions : (1) déjà énumérés dans les tableaux précédents ou ailleurs sur l'étiquette, (2) qui font partie de l'état pathologique, (3) dont la cause médicamenteuse était éloignée, (4) qui étaient si généraux qu'ils n'étaient pas informatifs, ou (5) qui n'ont pas été considérés comme ayant des implications cliniques importantes.

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Troubles généraux et conditions au site d'administration : fatigue, réaction au site d'injection (y compris érythème et inconfort au site d'injection)

Troubles du système nerveux : bave, troubles extrapyramidaux, sédation

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein : aménorrhée, dysfonction érectile

Troubles vasculaires : hypotension

Autres effets indésirables signalés dans les essais cliniques avec la rispéridone et la palipéridone par voie orale

Vous trouverez ci-dessous une liste d'effets indésirables supplémentaires qui ont été signalés au cours de l'évaluation des essais cliniques de la rispéridone orale, quelle que soit leur fréquence d'apparition :

Affections du sang et du système lymphatique : anémie, augmentation du nombre d'éosinophiles, granulocytopénie, diminution de l'hématocrite, neutropénie, diminution du nombre de globules blancs

Troubles cardiaques : bloc auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire au premier degré, bloc de ramification du faisceau gauche, bloc de ramification du faisceau à droite, électrocardiogramme anormal, électrocardiogramme QT prolongé, palpitations, syndrome de tachycardie orthostatique posturale, arythmie sinusale, bradycardie sinusale

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleurs à l'oreille, acouphènes, vertige

Troubles oculaires : conjonctivite, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, trouble des mouvements oculaires, infection oculaire, roulement des yeux, gonflement des yeux, œdème des paupières, croûtes de la marge des paupières, glaucome, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire, oculogyration, photophobie, acuité visuelle réduite, vision floue

Troubles gastro-intestinaux : aptyalisme, chéilite, dysphagie, fécalome, incontinence fécale, flatulence, gastro-entérite, gastrite, obstruction intestinale, gonflement des lèvres, langue enflée, mal de dents

Troubles généraux : douleur thoracique, frissons, inconfort, syndrome de sevrage médicamenteux, œdème, œdème du visage, œdème périphérique, sensation anormale, troubles de la marche, œdème généralisé, maladie pseudo-grippale, malaise, froideur périphérique, œdème par piqûres, paresse, soif

Affections hépatobiliaires : augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité aux médicaments

Infections et infestations : acarodermatite, bronchite, bronchopneumonie, cellulite, cystite, infection de l'oreille, infection oculaire, infection virale grippale, infection localisée, rhinopharyngite, onychomycose, otite moyenne, otite moyenne chronique, pharyngite, pneumonie, rhinite, infection des voies respiratoires, sinusite, amygdalite héobronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, infection virale

Blessures, empoisonnements et complications procédurales : chute

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de l'insuline sanguine, diminution de la pression artérielle, diminution de la température corporelle, augmentation de la température corporelle, intervalle QT corrigé prolongé, électrocardiogramme onde T anormal, inversion de l'électrogramme de l'onde T, augmentation du nombre d'éosinophiles, augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, augmentation du peptide de l'insuline C, augmentation des transaminases, diminution du nombre de globules blancs

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, augmentation du taux de cholestérol sanguin, augmentation des triglycérides sanguins, diminution de l'appétit, hyperglycémie, hyperinsulinémie, polydipsie, perte de poids

Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os : arthralgie, maux de dos, augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang, raideur articulaire, gonflement des articulations, contracture musculaire, rigidité musculaire, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculo-squelettique, myalgie, douleur au cou, posture anormale, rhabdomyolyse, douleur à l'épaule, torticolis, ismus

Troubles du système nerveux : akinésie, trouble de l'équilibre, bradykinésie, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, trouble cérébrovasculaire, anomalie de la coordination, rigidité de la roue dentée, coma diabétique, diminution du niveau de conscience, troubles de l'attention, vertiges posturaux, dyskinésie (y compris athétose, chorée, choréoathétose, troubles du mouvement), contractions musculaires, myoclonie), convulsion grand-mâle, titubation de la tête, hypoesthésie, hypokinésie, perte de conscience, faciès masqué, trouble du mouvement, contractions musculaires involontaires, syndrome malin neuroleptique, paresthésie, démarche parkinsonienne, maladie de Parkinson, hyperactivité psychomotrice, trouble de la parole, syncope, paralysie de la langue, dyskinésie tardive, crise ischémique transitoire, insensibilité aux stimuli

Troubles psychiatriques : agressivité, agitation, anorgasmie, affect contondant, état confusionnel, apathie, diminution de la libido, insomnie moyenne, nervosité, trouble du sommeil

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, énurésie, pollakiurie, incontinence urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein : écoulement mammaire, inconfort mammaire, engorgement mammaire, douleur mammaire, gonflement des seins, sensibilité des seins, trouble de l'éjaculation, dysfonction érectile, gynécomastie, menstruations retardées, troubles menstruels, éjaculation rétrograde, dysfonction sexuelle, écoulement vaginal

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, dysphonie, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, congestion nasale, œdème nasal, douleur pharyngolaryngée, pneumonie aspiration, toux productive, congestion pulmonaire, rales, troubles respiratoires, congestion des voies respiratoires, congestion des sinus, respiration sifflante

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, éruption médicamenteuse, peau sèche, eczéma, érythème, hyperkératose, prurit, décoloration de la peau, lésion cutanée, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, dermatite séborrhéique, urticaire

Troubles vasculaires : bouffées vasculaires, hypotension, ischémie

8.4. Résultats de laboratoire anormaux : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Augmentation de la prolactine

Dans l'étude de 12 semaines en double aveugle et contrôlée par placebo, on a observé une augmentation typique des taux moyens de prolactine dans les échantillons de sang à jeun entre les évaluations initiales et postdose dans les groupes OKEDI 75 mg et 100 mg, tandis que la prolactine moyenne pour le groupe placebo a diminué au cours de l'étude. Les changements dans la prolactine moyenne étaient fonction de la dose et la variation de la moyenne à la fin du traitement par rapport à la valeur initiale était environ 2,8 fois plus élevée.

8.5 Effets indésirables après la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de la rispéridone orale après son autorisation. Étant donné que ces réactions sont déclarées volontairement à partir d'une population

dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition aux médicaments.

Troubles sanguins et lymphatiques : thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, arrêt cardiopulmonaire

Troubles endocriniens : sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques, puberté précoce

Troubles oculaires : syndrome de l'iris disquette (peropératoire)

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, iléus, obstruction intestinale

Troubles généraux : hypothermie, syndrome de sevrage médicamenteux néonatal, mort subite

Troubles hépatobiliaires : ictère

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique

Investigations : Allongement de l'intervalle QT

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, acidocétose diabétique (chez les patients présentant une altération du métabolisme du glucose), hyperinsulinémie, hypoglycémie, intoxication hydrique

Tumeurs bénignes, malignes et sans précision (y compris kystes et polypes) : adénome hypophysaire

Troubles du système nerveux : dysgueusie

Troubles psychiatriques : catatonie, manie

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein : priapisme

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, syndrome d'apnée du sommeil

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : alopécie, angio-œdème

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde

Comme avec d'autres neuroleptiques, des cas de mort subite, de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire, d'arythmie, d'arrêt cardio-respiratoire et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours du traitement par la rispéridone. De nombreux patients souffraient de maladies cardiovasculaires préexistantes, prenaient des médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, présentaient des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, avaient pris un surdosage de rispéridone et/ou souffraient d'obésité morbide. Très rarement, un allongement de l'intervalle QT a été signalé en l'absence de facteurs de confusion.

Les risques de somnambulisme et de troubles de l'alimentation liés au sommeil ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, y compris la rispéridone.
Les effets indésirables signalés depuis l'introduction de la rispéridone sur le marché, qui étaient liés dans le temps sont les suivants : angio-œdème, manifestations cutanées d'allergie, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (TENS), réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), manifestations systémiques d'allergie, y compris un

cas de choc anaphylactique, syndrome malin des neuroleptiques, dérégulation de la température corporelle, la fibrillation auriculaire, les adénomes hypophysaires bénins, l'obstruction intestinale, la maladie de Parkinson aggravée, les effets indésirables cérébrovasculaires, comme les accidents vasculaires cérébraux (accident vasculaire cérébral) et les crises ischémiques transitoires, y compris certains décès.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT

La prudence est recommandée lors de la prescription d'OKEDI avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT.

Drogues à action centrale et alcool

Compte tenu des principaux effets de la rispéridone sur le système nerveux central, il faut faire preuve de prudence lorsque OKEDI est administré en association avec d'autres drogues à action centrale ou de l'alcool.

Lévodopa et agonistes de la dopamine

OKEDI peut antagoniser les effets de la lévodopa et des agonistes de la dopamine.

Médicaments à effet hypotenseur

En raison de son potentiel d'induire une hypotension, OKEDI peut augmenter les effets hypotenseurs d'autres agents thérapeutiques.

Une hypotension cliniquement significative a été observée après la commercialisation avec l'utilisation concomitante de rispéridone et d'antihypertenseurs.

9.3 Interactions médicamenteuses et comportementales

Compte tenu des principaux effets de la rispéridone sur le système nerveux central, il faut faire preuve de prudence lorsqu'elle est prise en association avec d'autres produits à action centrale, y compris l'alcool.

9.4 Interactions médicamenteuses

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. La rispéridone et son métabolite actif, la 9-hydroxyrispéridone, sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp). Les substances qui modifient l'activité du CYP2D6, ou les substances qui inhibent ou induisent fortement l'activité du CYP3A4 et/ou de la P-gp, peuvent influencer la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.
Les interactions entre OKEDI et l'administration concomitante d'autres médicaments n'ont pas été systématiquement évaluées. Les données sur les interactions médicamenteuses présentées dans cette section sont fondées sur des études sur la rispéridone par voie orale (voir le Tableau 5).

Tableau 5 — Interactions médicamenteuses cliniquement importantes avec OKEDI

Rispéridone	Source de la preuve	Effets	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP2D6 • paroxétine • fluoxétine • quinidine	EC	L'utilisation concomitante d'OKEDI et d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais moins de la fraction antipsychotique active (rispéridone et 9-hydroxyrispéridone combinées). Une dose plus élevée d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.	Lorsque l'on envisage l'initiation d'inhibiteurs puissants du CYP2D6, les patients peuvent recevoir la dose la plus faible (75 mg) d'OKEDI entre 2 et 4 semaines avant le début prévu des inhibiteurs puissants du CYP2D6 afin de tenir compte de l'augmentation prévue des concentrations plasmatiques de rispéridone. Lorsque des inhibiteurs puissants du CYP2D6 sont initiés chez des patients recevant OKEDI 75 mg, il est recommandé de poursuivre le traitement par 75 mg, sauf si un jugement clinique nécessite l'interruption du traitement par OKEDI. Les effets de l'arrêt des inhibiteurs puissants du CYP2D6 sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone n'ont pas été étudiés, bien que le médecin devrait réévaluer la posologie d'OKEDI.
Inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la p-gp • rifampicine • carbamazépine • phénytoïne • phénobarbital	EC	L'utilisation concomitante d'OKEDI et d'un puissant inducteur du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques combinées de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone, ce qui pourrait entraîner une diminution de l'efficacité d'OKEDI. Les changements dans l'efficacité et l'innocuité doivent faire l'objet d'une surveillance	Les changements dans l'efficacité et l'innocuité doivent faire l'objet d'une surveillance attentive lors de tout ajustement posologique d'OKEDI. Au début du traitement par un puissant inducteur du CYP3A4 et/ou de la P-gp, les patients doivent être étroitement surveillés au cours des 4 à 8 premières semaines. Chez les patients recevant OKEDI

		attentive lors de tout ajustement posologique d'OKEDI. Au début du traitement par un puissant inducteur du CYP3A4 et/ou de la P-gp, les patients doivent être étroitement surveillés au cours des 4 à 8 premières semaines. Chez les patients recevant OKEDI 75 mg, envisager d'augmenter la dose à 100 mg. Chez les patients recevant OKEDI 100 mg, un traitement oral supplémentaire à la rispéridone peut être nécessaire. À l'arrêt d'un puissant inducteur du CYP3A4 et/ou de la P-gp, la posologie d'OKEDI ou de tout autre traitement oral à la rispéridone doit être réévaluée et, si nécessaire, diminuée pour tenir compte de l'augmentation prévue de la concentration plasmatique de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone. Pour les patients traités par OKEDI 75 mg et arrêtant le traitement par un puissant inducteur du CYP3A4, il est recommandé de poursuivre le traitement avec la dose de 75 mg, sauf si un jugement clinique nécessite l'interruption du traitement par OKEDI.	75 mg, envisager d'augmenter la dose à 100 mg. Chez les patients recevant OKEDI 100 mg, un traitement oral supplémentaire à la rispéridone peut être nécessaire. À l'arrêt d'un puissant inducteur du CYP3A4 et/ou de la P-gp, la posologie d'OKEDI ou de tout autre traitement oral à la rispéridone doit être réévaluée et, si nécessaire, diminuée pour tenir compte de l'augmentation prévue de la concentration plasmatique de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone. Pour les patients traités par OKEDI 75 mg et arrêtant le traitement par un puissant inducteur du CYP3A4, il est recommandé de poursuivre le traitement avec la dose de 75 mg, sauf si un jugement clinique nécessite l'interruption du traitement par OKEDI.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp • Antifongiques tels que l'itraconazole et le kétoconazole	EC	L'utilisation concomitante d'OKEDI et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques combinées de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone.	Les changements dans l'efficacité et l'innocuité doivent faire l'objet d'une surveillance attentive lors de tout ajustement posologique d'OKEDI. En cas d'instauration ou d'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp, le médecin doit réévaluer la posologie d'OKEDI.

Drogues à action centralisée et alcool • antipsychotiques • alcool	EC	En raison des effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de médicaments à action centrale, y compris l'alcool, peut augmenter les troubles du système nerveux.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'OKEDI est administré en association avec d'autres drogues à action centrale ou de l'alcool.
Hypotenseurs • antihypertenseurs	EC	En raison de son potentiel d'induire une hypotension, OKEDI peut augmenter les effets hypotenseurs d'autres agents thérapeutiques présentant ce potentiel.	Il faut faire preuve de prudence lorsque OKEDI est administré en association avec d'autres agents thérapeutiques ayant des effets hypotenseurs.
Agonistes de la dopamine • carbidopa • lévodopa	EC	Les agents ayant une activité antidopaminergique centrale, comme OKEDI, peuvent contrarier les effets pharmacologiques des agonistes de la dopamine.	Des précautions doivent être prises lorsqu'OKEDI est administré en association avec la lévodopa et des agonistes de la dopamine.
Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT	EC		La prudence est recommandée lors de la prescription d'OKEDI avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Utilisation concomitante de rispéridone et de psychostimulants : L'utilisation combinée de psychostimulants (p. ex. méthylphénidate) et de rispéridone peut entraîner l'apparition de symptômes extrapyramidaux lors du changement de l'un ou l'autre des traitements ou des deux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Neurologie).

Utilisation concomitante avec le furosémide : Voir 7.1.4 Gériatrie, Utilisation concomitante avec le furosémide concernant l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence recevant simultanément du furosémide et de la rispéridone.

9.5 Interactions médicamenteuses et alimentaires

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicamenteuses et herbacées

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions entre les tests de laboratoire et les médicaments

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la rispéridone dans la schizophrénie n'est pas clair. L'activité thérapeutique du médicament dans la schizophrénie pourrait être médiée par une combinaison d'antagonisme des récepteurs de la dopamine de type 2 (D2) et de la sérotonine de type 2 (5HT2). L'effet clinique de la rispéridone résulte des concentrations combinées de rispéridone et de son principal métabolite, la 9-hydroxy-rispéridone (palipéridone). L'antagonisme au niveau des récepteurs autres que D2 et 5HT2 peut expliquer certains des autres effets de la rispéridone.

La rispéridone se lie également aux récepteurs α 1-adrénergiques, α2-adrénergiques et histaminiques H1. La rispéridone ne se lie pas aux récepteurs de la dopamine D1 et n'a aucune affinité (lorsqu'elle est testée à des concentrations > 10-5 M) pour les récepteurs cholinergiques muscariniques. En raison de l'absence de liaison aux récepteurs muscariniques, la rispéridone ne devrait pas entraîner d'effets indésirables anticholinergiques.

L'occupation des récepteurs a également été démontrée in vivo chez les humains. Au moyen de la tomographie par émission de positons, il a été démontré que la rispéridone bloquait les récepteurs 5-HT2A et de la dopamine D2 chez trois volontaires sains. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste de la D2, considéré comme améliorant les symptômes positifs de la schizophrénie, elle provoque moins de dépression de l'activité motrice et d'induction de la catalepsie chez les modèles animaux que les antipsychotiques classiques. La rispéridone s'est également avérée être l'un des antagonistes connus les plus puissants du 5-HT2A (récepteur humain cloné); il a été démontré que l'antagonisme 5-HT2A inverse les déficits de plusieurs modèles animaux in vivo prédictifs d'une nouvelle activité antipsychotique (déficit social induit par le PCP, évaluation par microdialyse de la production de dopamine dans le cortex préfrontal, hyperinduite par les antagonistes du glutamate locomotion). Un antagonisme central équilibré de la sérotonine et de la dopamine peut réduire les effets secondaires extrapyramidaux.

10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude pharmacodynamique non clinique n'a été menée avec OKEDI. La rispéridone est un antagoniste monoaminergique à forte affinité (Ki de 0,12 à 7,3 nM) pour les récepteurs adrénergiques de sérotonine de type 2 ($5HT_2$), de dopamine de type 2 (D_2), adrénergiques a 1 et a 2 et H1 histaminergiques. La rispéridone a montré une affinité faible à modérée (Ki de 47 à 253 nM) pour les récepteurs de la sérotonine $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$ et $5HT_{1A}$, une faible affinité (Ki de 620 à 800 nM) pour la dopamine D1 et le site sigma sensible à l'halopéridol, et aucune affinité (lorsqu'elle a été testée à des concentrations > 10-5 M) pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ou récepteurs adrénergiques β1 et β2.

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'OKEDI a été évalué dans le cadre d'une étude clinique à dose unique chez des volontaires sains et de trois essais cliniques chez des patients atteints de schizophrénie stable : après une dose unique et des études à doses multiples. De plus, une étude de biodisponibilité

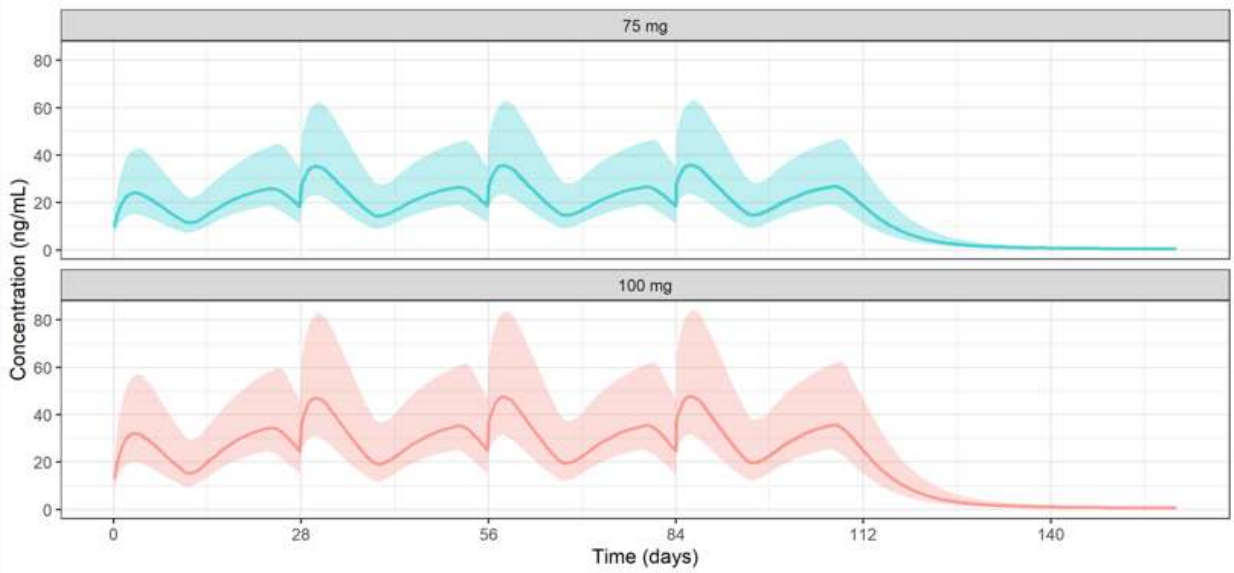
comparative (pour évaluer la biodisponibilité comparative à l'état d'équilibre d'OKEDI IM et de la rispéridone orale) et une étude à doses multiples de traitement aigu (pour explorer les caractéristiques pharmacocinétiques d'OKEDI et les associations avec l'efficacité et la sécurité) ont également été réalisées.

À la suite de doses uniques d'OKEDI, l'exposition plasmatique (SSC et C_{max}) à la rispéridone, à la 9 -hydroxyrispéridone et à la fraction active totale a augmenté approximativement proportionnellement à la dose aux doses de 75 et 100 mg.

Les expositions plasmatiques à l'état d'équilibre ont été comparées entre la rispéridone orale et OKEDI. L'exposition à l'état d'équilibre de la fraction active après 100 mg d'OKEDI par rapport à 4 mg de rispéridone par voie orale était 25 % plus élevée pour la SSC, 17 % plus élevée pour la C_{max} et 8 % plus élevée pour la C_{min}. Les simulations fondées sur des modèles pharmacocinétiques de population montrent que l'exposition OKEDI à 75 mg était semblable à celle de 3 mg de rispéridone par voie orale à l'état d'équilibre.

Les concentrations totales de fraction active ont atteint des niveaux cliniquement pertinents dans les premières heures suivant la première injection sans utilisation de dose de charge ou de rispéridone orale supplémentaire.

Figure 1. Courbe de temps de concentration plasmatique en fraction active médiane et intervalle de prédiction à 90 % après administration fessière de 4 doses consécutives d'OKEDI 75 mg (panneau supérieur) et d'OKEDI 100 mg (panneau inférieur). Simulations fondées sur les paramètres posthoc et les covariables des patients PRISMA-3.



Absorption

OKEDI contient de la rispéridone dans un système d'administration de suspension qui montre un processus d'absorption combiné. Après l'injection intramusculaire, une petite quantité du médicament est immédiatement libérée au moment de l'injection, ce qui permet d'obtenir des concentrations plasmatiques immédiates. Après un premier pic de concentration, atteint dans les 48 heures, les

concentrations plasmatiques moyennes diminuent de façon soutenue jusqu'au jour 14, puis augmentent de nouveau pour atteindre un deuxième pic entre environ le jour 21 et le jour 24. Après le deuxième pic, la concentration plasmatique diminue graduellement au fil du temps. La suspension forme un dépôt qui fournit des concentrations plasmatiques thérapeutiques soutenues qui sont maintenues pendant l'intervalle de 4 semaines.

Après une injection intramusculaire unique d'OKEDI 75 (étude ROV-RISP-2011-01) et de 100 mg (étude ROV-RISP-2020-02), des concentrations moyennes de fraction active de 13,42 ± 8,6 et 29,25 ± 12,5 ng/mL ont été atteintes, respectivement, deux heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques de fractionnement actif étaient de 17,32 ± 8,4 et 20,75 ± 17,3 ng/mL respectivement un mois après l'administration, et chez la plupart des patients, le médicament a été complètement éliminé 60 jours après l'administration, avec des valeurs de fraction active inférieures à 1 ng/mL.
Les concentrations plasmatiques minimales moyennes ($C_{résiduelle}$) et les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) de la fraction active à la suite d'injections intramusculaires répétées d'OKEDI sont présentées au Tableau 6.

Tableau 6 – $C_{résiduelle}$, C_{max} et SSC de la fraction active (rispéridone + 9-OH-rispéridone) à la suite d'injections IM répétées d'OKEDI

Dose	$C_{résiduelle}$ (É.-T.) ng/mL	C_{max} (É.-T.) ng/mL	SSC (É.-T.) ng.h/mL
75 mg (*)	20,2 (16,8)	37,2 (19,5)	14,090 (7 108,4)
100 mg (*)	26,1 (16,3)	50,1 (22,2)	16,890 (6 949,31)
100 mg (†)	28,9 (13,7)	69,7 (27,8)	27,408 (9 272,6)

*Données tirées de l'étude PRISMA-3 (ROV-RISP-2016-01).
†Données tirées de l'étude BORIS (ROV-RISP-2016-02).
Remarque : La C_{max} et la $C_{résiduelle}$ pour l'étude PRISMA-3 sont dérivées de la 3e dose. Les données sur la SSC (É.-T.) proviennent de la dose 1
$C_{résiduelle}$: concentration au 28e jour
É.-T. = écart-type

Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes après la première dose (Figure 1).

Site d'injection : La C_{max}, $C_{résiduelle}$ et la SSC moyennes de la fraction active totale étaient similaires pour les deux sites d'injection.

Distribution

La rispéridone se distribue rapidement. Le volume de distribution est de 1 à 2 L/kg. Dans le plasma, la rispéridone est liée à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide. La liaison de la rispéridone aux protéines plasmatiques est de 88 % et celle de la 9-hydroxy-rispéridone de 77 %. Ni la rispéridone ni la 9-hydroxyrispéridone ne se déplace des sites de liaison plasmatique.

Métabolisme

La rispéridone est largement métabolisée dans le foie. Dans le cas des patients sous OKEDI à 90 mg qui arrêtent un traitement par un inducteur puissant de la CYP3A4, il est recommandé de poursuivre La N-désalkylation est une voie métabolique mineure. Le principal métabolite, la 9 -hydroxyrispéridone, a une

activité pharmacologique semblable à celle de la rispéridone. Par conséquent, l'effet clinique du médicament résulte des concentrations combinées de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone.

Élimination

Après une seule injection d'OKEDI, la demi-vie d'élimination terminale moyenne (T1/2) d'OKEDI 75 mg et d'OKEDI 100 mg était de 8,68 et 8,07 jours pour la fraction active. Cette demi-vie prolongée est liée à la lente libération de rispéridone par le dépôt d'implants et à l'absorption subséquente de la rispéridone dans la circulation systémique. Chez la plupart des patients, le médicament est complètement éliminé 60 jours après l'administration, les valeurs médianes des fractions actives étant inférieures à 1 ng/mL (voir le Figure 1).

La rispéridone est principalement excrétée dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans les selles.

Populations et conditions particulières

- **Enfants :** Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible à Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.
- **Personnes âgées :** Aucune donnée disponible
- **Âge :** Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée pour étudier les effets liés à l'âge. Selon les analyses pharmacocinétiques de population, pour la tranche d'âge comprise entre 18 et 64 ans, l'âge n'a pas d'effet clinique significatif sur la pharmacocinétique d'OKEDI.
- **Sexe :** Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée pour étudier les effets sexuels. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, malgré le fait que les hommes présentaient une SSC inférieure de 20 % à celle des femmes, le sexe n'a pas d'effet clinique significatif sur la pharmacocinétique d'OKEDI.
- **Polymorphisme génétique :** Le CYP2D6 est l'enzyme responsable du métabolisme de nombreux neuroleptiques, antidépresseurs, antiarythmiques et autres médicaments. Le CYP2D6 est sujet à un polymorphisme génétique (environ 6 à 8 % des Caucasiens et un très faible pourcentage d'Asiatiques ont peu ou pas d'activité et sont des « métaboliseurs faibles ») et à l'inhibition par divers substrats et certains non-substrats, notamment la quinidine. Les métaboliseurs étendus du CYP2D6 convertissent rapidement la rispéridone en 9-hydroxyrispéridone, tandis que les métaboliseurs pauvres du CYP2D6 la convertissent beaucoup plus lentement. L'exposition plasmatique à la fraction active totale était similaire chez les métaboliseurs étendus, intermédiaires et faibles du CYP2D6 à la suite d'une injection intramusculaire d'OKEDI, ce qui ne justifie pas la nécessité d'ajuster la dose en fonction du génotype du CYP2D6.
- **Origine ethnique :** Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée pour étudier les effets liés à l'origine ethnique. Selon les analyses pharmacocinétiques de population, seuls les Caucasiens (52,6 %) et les Afro-Américains (42,1 %) étaient représentés équitablement, et sans aucun effet clinique significatif d'origine ethnique sur la pharmacocinétique d'OKEDI.
- **Insuffisance hépatique :** L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'OKEDI n'a pas été étudié. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la rispéridone orale a été évalué dans une étude de phase I spécifique. Alors que la pharmacocinétique de la rispéridone chez les sujets atteints d'une maladie hépatique était comparable à celle des jeunes sujets sains, la fraction libre moyenne de la rispéridone dans le plasma était augmentée

d'environ 35 % en raison de la diminution de la concentration de l'albumine et de l'α1-glycoprotéine acide.

- **Insuffisance rénale :** OKEDI n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale, mais un tel effet a été étudié avec la rispéridone orale. Chez les patients atteints d'une maladie rénale modérée à sévère traités par rispéridone orale, la clairance apparente (CL/F) de la fraction active totale a diminué de 60 % par rapport aux jeunes sujets sains.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

OKEDI peut être conservé dans son emballage d'origine non ouvert à température ambiante de 15ºC à 30ºC.

OKEDI doit être utilisé immédiatement après la reconstitution.

Pour les instructions de mise au rebut, voir les instructions d'élimination sécuritaire plus détaillées à la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucunes.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

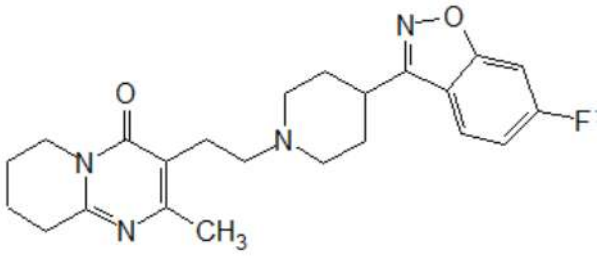
Substance Pharmaceutique

Dénomination commune : Rispéridone

Nom chimique : 3 - [2 - [4 - (6 -fluoro -1,2 -benzoxazol-3-yl) pipéridin-1-yl] éthyl] -2 -méthyl -6, 7, 8, 9 - tétrahydropyrido [1,2 -a] pyrimidin-4-one.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C23H27FN4O2, poids moléculaire 410,5 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : La rispéridone est une poudre blanche ou presque blanche. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et librement soluble dans le dichlorométhane, et se dissout dans des solutions acides diluées de HCl 0,1 N.

Constante d'ionisation :	$pK_a = 8,07 \pm 0,10$
Coefficient de partage :	log P = 2,678 ± 0,406
Point de fusion :	170 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception des essais et données démographiques de l'étude

L'efficacité d'OKEDI (75 mg et 100 mg) dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte a été établie dans une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles. L'étude a admis des patients présentant un diagnostic actuel de schizophrénie, selon les critères du DSM-5, qui souffraient d'une exacerbation aiguë ou d'une rechute, et qui avaient un score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) à la période de référence compris entre 80 et 120 inclusivement. Lors de la visite de dépistage, tous les patients naïfs à la rispéridone ont reçu 2 mg/jour de rispéridone par voie orale pendant 3 jours afin de s'assurer de l'absence de réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives avant l'essai. Les patients ayant des antécédents de traitement par rispéridone n'ont pas reçu de rispéridone par voie orale au dépistage et ont commencé directement par OKEDI (75 mg ou 100 mg) ou un placebo après randomisation. Quatre cent trente-huit (438) patients ont été randomisés pour recevoir soit une injection d'OKEDI (75 mg ou 100 mg) ou un placebo dans le muscle fessier ou deltoïde toutes les 4 semaines pour un total de 3 doses. Au total, les patients ont reçu 717 injections d'OKEDI : 75,5 % dans le muscle fessier et 24,5 % dans le muscle deltoïde. L'âge moyen des patients était de 42,0 (É.-T. : 11,02) années. Les deux tiers des patients étaient des hommes (67,0 %) et le tiers des femmes (33,0 %). Environ la moitié des patients étaient

blancs (48,5 %) et la moitié étaient noirs ou afro-américains (49,9 %). L'IMC moyen des patients était de 28,22 (É.-T. : 5,247) kg/m^2. Les caractéristiques démographiques et de base sont présentées au Tableau 7. Les caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base étaient similaires dans chaque groupe de traitement. Aucun supplément de rispéridone par voie orale n'a été autorisé au cours de l'étude.

Tableau 7 – Sommaire des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur la schizophrénie

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (fourchette)	Sexe, n (%)
ROV-RISP-2016-01 (PRISMA-3)	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles	Placebo	147	40,5 (18-63)	Hommes : 98 (66,7) Femmes : 49 (33,3)
		Rispéridone ISM 75 mg	144	42,5 (19-63)	Hommes : 98 (68,1) Femmes : 46 (31,9)
		Rispéridone ISM 100 mg	146	42,9 (22-64)	Hommes : 97 (66,4) Femmes : 49 (33,6)

14.2 Résultats de l'étude

Le critère d'évaluation principal était la variation du score total PANSS de la base à la fin de l'étude (jour 85). Les doses de 75 et de 100 mg d'OKEDI ont toutes deux démontré une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo en fonction du critère d'évaluation principal (Tableau 8). D'autres paramètres secondaires appuyaient généralement le critère d'effet principal.

Tableau 8 – Variation moyenne du score total PANSS et CGI-S de la valeur initiale à la fin de l'étude (jour 85) (population mITT)

	Placebo N=132	OKEDI 75 mg N=129	OKEDI 100 mg N=129
Score total PANSS [(a)]			
Score initial moyen (É.-T.)	96,4 (7,21)	96,3 (8,47)	96,1 (8,42)
Variation moyenne (MC) par rapport au départ (ET), IC à 95 % [(a)]	-11,0 (1,56), -14,1 à -8,0	-24,6 (1,51), -27,5 à -21,6	-24,7 (1,54), -27,7 à -21,6
Différence de traitement (ET), IC à 95 % [(b)]		-13,0 (2,19), -17,3 à -8,8	-13,3 (2,21), -17,6 à -8,9
Valeur P		<0,0001	<0,0001

	Placebo N=132	OKEDI 75 mg N=129	OKEDI 100 mg N=129
Score total CGI-S [c]			
Score initial moyen (É.-T.)	4,9 (0,54)	4,9 (0,63)	4,8 (0,53)
Variation moyenne (MC) par rapport au départ (ET), IC à 95 % [a]	-0,6 (0,09), -0,8 à -0,4	-1,3 (0,09), -1,5 à -1,2	-1,3 (0,09), -1,5 à -1,2
Différence de traitement (ET), IC à 95 % [b]		-0,7 (0,13), -1,0 à -0,5	-0,7 (0,13), -1,0 à -0,5
Valeur P		<0,0001	<0,0001

a Les données ont été analysées à l'aide d'une approche de mesures répétées (MMRM) de modèles mixtes.

b Différence (OKEDI moins placebo) dans la variation moyenne des moindres carrés par rapport à la valeur de base ajustée par les méthodes de Lawrence et de Hung.

c Le score à l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression – Severity of Illness) pose au clinicien une question : « Compte tenu de votre expérience clinique totale avec cette population en particulier, à quel point le patient est-il atteint de maladie mentale en ce moment? » qui est cotée sur l'échelle de sept points suivante : 1=normal, pas du tout malade; 2=maladie mentale limite; 3=maladie légère; 4=maladie modérée; 5=maladie grave; 6=maladie sévère; 7=parmi les patients les plus gravement malades.

Le critère d'évaluation secondaire clé de l'efficacité a été défini comme la variation moyenne par rapport à la valeur initiale au jour 85 sur le score CGI-S. Les deux groupes traités par OKEDI ont montré des scores CGI-S significativement meilleurs sur le plan statistique par rapport au placebo à partir du jour 8.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

OKEDI a été administré pendant 2 ou 12 cycles chez le lapin et le chien à des doses allant de 2,5 à 15 mg/kg. Les observations de ces études concordaient avec la pharmacologie de la fraction active de la rispéridone et/ou la voie d'administration d'OKEDI.
Les résultats des études toxicologiques d'OKEDI concordaient avec les données toxicologiques non cliniques connues pour la rispéridone et comprenaient le myosis, ainsi que l'hypertrophie ou le gonflement des glandes mammaires. Au site d'injection, la formation de nodules, l'enflure et l'inflammation ont été signalés, avec une gravité et une incidence plus élevées chez les lapins (15 mg/kg) et les chiens (7,5 mg/kg) ayant reçu une dose élevée. Une réversibilité a été observée après 4 semaines sans administration.
D'après les études sur 12 cycles à doses répétées, les marges de sécurité de la rispéridone étaient 4,3 fois (lapin) et 2 fois (chien) par rapport à l'exposition prévue à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Génotoxicité :

Aucune preuve de potentiel mutagène n'a été trouvée dans le test in vitro de mutation inverse d'Ames pour OKEDI.

De plus, aucune preuve de potentiel mutagène ou clastogène de la rispéridone n'a été trouvée dans les essais in vitro sur la mutation du gène Ames, le test sur le lymphome de souris, le test de réparation de l'ADN sur les hépatocytes de rat, le test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains, les cellules ovariennes de hamster chinois, ou dans le test in vivo du micronoyau oral chez la souris et le levier récessif lié au sexe essai de la drosophile sur la drosophile.

De plus, aucune preuve de potentiel mutagène n'a été trouvée dans le test in vitro de mutation inverse d'Ames pour OKEDI.

Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec OKEDI.

Des études de cancérogénicité ont été menées avec la rispéridone orale chez la souris et le rat. La rispéridone a été administrée dans le régime alimentaire à des doses de 0,63, 2,5 et 10 mg/kg pendant 18 mois à des souris et pendant 25 mois aux rats. Ces doses sont équivalentes à environ 0,2, 0,75 et 3 fois (souris) et 0,4, 1,5 et 6 fois (rats) la MHRD de 16 mg/jour, selon une surface corporelle en mg/m^2. La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte chez les souris mâles. On a observé des augmentations statistiquement significatives des adénomes de l'hypophyse, des adénomes du pancréas endocrinien et des adénocarcinomes des glandes mammaires. Le tableau ci-dessous résume les multiples de la dose humaine en mg/m^2 (mg/kg) à laquelle ces tumeurs sont survenues.

Le **Tableau 9 – Résumé de l'apparition de tumeurs aux multiples de la dose humaine en mg/m^2 (mg/kg) avec la posologie orale de rispéridone**

			Multiples de la dose maximale humaine en mg/m^2 (mg/kg)	
Type de tumeur	**Espèce**	**Sexe**	**Dose minimale associée à un effet**	**Dose maximale associée à l'absence d'effet**
Adénomes hypophysaires	souris	Femelle	0,75 (9,4)	0,2 (2,4)
Adénomes du pancréas endocrinien	rat	Mâle	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)
Adénocarcinomes des glandes mammaires	souris	Femelle	0,2 (2,4)	aucune
	rat	Femelle	0,4 (2,4)	aucune
	rat	Mâle	6,0 (37,5)	1,5 (9,4)
Néoplasmes de la glande mammaire, total	rat	Mâle	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)

Il a été démontré que les antipsychotiques augmentent de façon chronique les taux de prolactine chez les rongeurs. Les concentrations sériques de prolactine n'ont pas été mesurées au cours des études de cancérogénicité de la rispéridone par voie orale; cependant, les mesures effectuées au cours des études

de toxicité subchronique ont montré que la rispéridone orale augmentait les taux sériques de prolactine de 5 à 6 fois chez la souris et le rat aux mêmes doses que celles utilisées dans les études de cancérogénicité. Les concentrations sériques de prolactine ont augmenté de manière dose-dépendante jusqu'à 6 et 1,5 fois chez les rats mâles et femelles, respectivement, à la fin du traitement de 24 mois par microsphères de rispéridone IM toutes les deux semaines. Une augmentation des néoplasmes mammaires, hypophysaires et endocriniens du pancréas a été observée chez les rongeurs après l'administration chronique d'autres médicaments antipsychotiques et est considérée comme étant médiée par la prolactine. La pertinence des résultats de tumeurs endocriniennes induites par la prolactine chez les rongeurs pour le risque humain n'est pas claire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Système endocrinien et métabolisme).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude d'accouplement et de fertilité n'a été menée avec OKEDI.

La rispéridone par voie orale (0,16 à 5 mg/kg) a altéré l'accouplement, mais non la fertilité, dans les études sur la reproduction chez le rat à des doses de 0,1 à 3 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH), de 16 mg/jour, selon le mg/m2 de surface corporelle. L'effet semble être présent chez les femelles, car aucune altération du comportement d'accouplement n'a été notée dans l'étude sur la fertilité chez les mâles. Dans une étude subchronique chez des chiens Beagle au cours de laquelle la rispéridone a été administrée par voie orale à des doses de 0,31 à 5 mg/kg, la motilité et la concentration des spermatozoïdes ont diminué à des doses de 0,6 à 10 fois supérieures à la DMRH en fonction de la concentration en mg/m^2 de surface corporelle. Des diminutions liées à la dose ont également été observées au niveau de la testostérone sérique aux mêmes doses. La testostérone sérique et les paramètres spermatiques se sont partiellement rétablis, mais sont restés diminués après l'arrêt du traitement. Une dose sans effet n'a pu être déterminée ni chez le rat ni chez le chien.

Effets tératogènes : L'administration orale de rispéridone à des souris gravides au cours de l'organogenèse a provoqué une fente palatine à une dose de 10 mg/kg/jour, soit 3 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 16 mg/jour sur la base du mg/m^2 de surface corporelle; la toxicité maternelle est survenue à 4 fois la DMRH. La rispéridone ne s'est pas révélée tératogène lorsqu'elle a été administrée par voie orale à des rats à des doses de 0,6 à 10 mg/kg/jour et à des lapins à des doses de 0,3 à 5 mg/kg/jour, ce qui correspond à des doses jusqu'à 6 fois supérieures à la DMRH de 16 mg/jour de rispéridone, selon le mg/m^2 de surface corporelle. L'apprentissage a été altéré chez la progéniture de rats ayant reçu une dose orale de 1 mg/kg/jour pendant la grossesse, soit 0,6 fois la DMRH, et la mort cellulaire neuronale a augmenté dans le cerveau fœtal de la progéniture de rats administrés pendant la grossesse à 1 et 2 mg/kg/jour, soit 0,6 et 1,2 fois la DMRH en mg/m^2 de surface corporelle; le développement postnatal et la croissance de la progéniture ont également été retardés.

La mortalité de la progéniture des rats a augmenté au cours des quatre premiers jours de lactation, lorsque des rats gravides ont reçu des doses de 0,16 à 5 mg/kg/jour pendant toute la gestation, soit 0,1 à 3 fois la DMRH de 16 mg/jour, selon le mg/m^2 de surface corporelle. On ne sait pas si ces décès sont dus à un effet direct sur les fœtus ou les petits ou à des effets sur les mères; une dose sans effet n'a pas pu être déterminée. Le taux de mortinatalité a augmenté à 2,5 mg/kg, soit 1,5 fois la DMRH calculée sur la base de mg/m^2 de surface corporelle. Dans une étude sur l'accueil croisé de rats, le nombre de descendants vivants a diminué, le nombre de mort-nés a augmenté et le poids à la naissance a diminué chez les descendants de rates enceintes traitées par le médicament. De plus, le nombre de décès a

augmenté dès le premier jour parmi la progéniture des rates enceintes traitées, indépendamment du fait que la progéniture ait été croisée ou non.

La rispéridone semble également altérer le comportement maternel dans la mesure où le gain de poids corporel de la progéniture et la survie (du 1er au 4e jour de lactation) ont été réduits chez les petits nés de mères témoins, mais élevés par des mères traitées par le médicament. Tous ces effets se sont produits à une dose de 5 mg/kg, soit 3 fois la DMRH en mg/m^2, et la seule dose testée dans l'étude (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive, Risques, Effets tératogènes).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrOKEDI(MD)

Rispéridone pour suspension injectable à libération prolongée

Veuillez lire attentivement ce document avant de prendre **OKEDI** et à avant chaque injection. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **OKEDI** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Augmentation du risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence
Les médicaments comme OKEDI peuvent accroître le risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence. L'utilisation d'OKEDI n'est pas approuvée chez les patients atteints de démence.

Pourquoi utilise-t-on OKEDI?

OKEDI est prescrit par des professionnels de santé pour le traitement des symptômes de la schizophrénie chez l'adulte.
Les personnes schizophrènes n'ont pas toutes les mêmes symptômes.

Parmi les symptômes les plus courants de la schizophrénie, on retrouve :

- l'hallucination (perception visuelle, tactile, auditive ou olfactive de quelque chose qui n'existe pas);
- le délire (croyance d'éléments faux);
- la paranoïa (défiance vis-à-vis des autres et grande méfiance);
- la volonté de s'isoler de sa famille et de ses amis et l'envie d'être seul.

Comment OKEDI agit-il?

OKEDI appartient à la famille des médicaments antipsychotiques. Les médicaments antipsychotiques ciblent la dopamine et la sérotonine (des molécules biochimiques du cerveau) qui jouent un rôle dans la communication entre les cellules nerveuses. On ne sait pas exactement comment ce médicament agit. L'action précise de ce médicament est encore inconnue, mais il semblerait qu'OKEDI régule les taux de dopamine et sérotinine dans le corps.

Quels sont les ingrédients d'OKEDI?

Ingrédient médicinal : rispéridone

Ingrédients non médicinaux : copolymère PLGA (acide lactique-co-glycolique) avec 50:50 de glycolure lactique. Diluant : diméthylsulfoxyde (DMSO).

OKEDI se présente sous les formes posologiques suivantes :

- OKEDI est fourni en trousse avec deux seringues distinctes. La première contient la substance active et le dispositif d'administration sous forme de poudre. La deuxième contient un solvant utilisé pour dissoudre la poudre. Le contenu des deux seringues est mélangé par un professionnel de santé juste avant l'utilisation du produit.
- OKEDI est disponible en teneurs de 75 and 100 mg.

Ne prenez pas OKEDI dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la rispéridone, la palipéridone ou tout autre composant d'OKEDI.

Pour éviter les effets indésirables et garantir une utilisation correcte, contactez votre professionnel de santé avant la prise d'OKEDI. Faites le point sur votre état de santé et vos éventuels problèmes médicaux, notamment dans les cas suivants :

- vous prenez ou prévoyez de prendre un autre traitement (sur ordonnance, en vente libre ou produit naturel), y compris toute forme de rispéridone ou palipéridone;
- vous avez eu une réaction allergique importante à un autre médicament, y compris la rispéridone ou palipéridone par voie orale. Même si vous n'avez pas eu de réaction à la rispéridone ou palipéridone par voie orale avant, une telle réaction, bien que très rare, peut survenir après des injections d' OKEDI;
- vous avez déjà eu :
  - des problèmes cardiaques;
  - des troubles du rythme cardiaque;
  - un syndrome du QT long congénital;
- vous suivez un traitement de l'hypertension artérielle;
- Vous prenez des médicaments ayant un impact sur votre rythme cardiaque;
- vous êtes sujet à l'hypotension, vous avez ou avez eu des maladies cardiaques ou des traitements de maladies cardiaques qui augmentent les risques d'hypotension, de vertiges ou d'évanouissement lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout;
- vous avez déjà eu des AVC ou mini-AVC, un taux de cholestérol élevé ou une tension élevée. Les médicaments comme OKEDI peuvent augmenter le risque d'AVC chez les personnes âgées atteintes de démence;
- vous êtes atteint de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy (DCL);
- vous souffrez de la maladie d'Alzheimer;
- vous avez ou avez eu un nombre faible de globules blancs. Contactez immédiatement votre professionnel de santé en cas d'apparition de fièvre ou d'infection alors que vous prenez OKEDI;
- vous avez un taux élevé de cholestérol ou de corps gras (triglycérides) dans le sang;
- vous souffrez de ou avez un risque de diabète, hyperglycémie ou vous avez des antécédents familiaux de diabète;
- vous souffrez de ou avez un risque de pneumonie par aspiration (type d'infection des poumons);

- vous avez ou avez eu un cancer du sein;
- vous avez une tumeur de l'hypophyse;
- vous avez ou avez déjà eu des pertes de conscience ou des convulsions;
- vous avez ou avez déjà eu des érections prolongées ou douloureuses;
- vous avez une pratique sportive intense. OKEDI peut affecter votre capacité d'autorégulation de la chaleur. Évitez les coups de chaleur et la déshydratation (par exemple, en cas d'activité sportive intense ou d'exposition à des chaleurs extrêmes) lorsque vous prenez OKEDI;
- vous vous sentez assoiffé ou souffrant;
- vous avez déjà eu des problèmes rénaux;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez déjà fait une tentative de suicide;
- vous buvez de l'alcool ou consommez des drogues;
- vous avez, avez déjà eu ou avez des risques de :
  - apnée du sommeil (trouble du sommeil caractérisé par une interruption de la respiration pendant le sommeil);
  - somnambulisme;
  - trouble de l'alimentation lié au sommeil;
- vous avez des risques de formation de caillots. Les facteurs de risques comprennent :
  - des antécédents familiaux de caillots;
  - un âge supérieur à 65 ans;
  - le fait d'être fumeur;
  - le fait d'être en surpoids;
  - une intervention chirurgicale récente (prothèse du genou ou de la hanche);
  - une incapacité de se déplacer par voie aérienne ou autre;
  - la prise d'un traitement contraceptif (pilule);
- Vous prévoyez de vous faire opérer d'un œil ou des yeux (opération de la cataracte). Vous devez alors informer votre médecin que vous suivez le traitement présent;
- Vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez de tomber enceinte. Vous ne devez pas prendre OKEDI pendant la grossesse, sauf si votre professionnel de santé décide que les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour votre bébé. Si vous tombez enceinte pendant le traitement avec OKEDI, demandez à votre professionnel de santé de vous inscrire au Registre national des grossesses pour les antipsychotiques atypiques (National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics). Vous pouvez vous inscrire en appelant le 1 866 961-2388. L'objectif de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des antipsychotiques pendant la grossesse. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site Web : http://womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/atypicalantipsychotic/;
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous ne devez pas allaiter pendant la durée du traitement et pendant les 12 semaines après la dernière injection.

Autres mises en garde

Personnes âgées atteintes de démence : Des études ont montré que lorsque la rispéridone est prise seule ou avec du furosémide (une « pilule d'eau ») par des patients âgés atteints de démence, elle est liée à un taux de mortalité plus élevé.

- Informez votre professionnel de la santé si vous prenez du furosémide. Ce médicament est utilisé pour traiter :
  - des œdèmes de certaines parties du corps dus à l'accumulation de liquide;
  - des problèmes cardiaques;
  - l'hypertension.

  L'administration de rispéridone orale et d'autres traitements appartenant au même groupe de médicaments qu'OKEDI aux personnes âgées atteintes de démence est également associée à certains effets secondaires, notamment :

  - des changements soudains de l'état mental;
  - des faiblesses ou sensations d'engourdissements soudaines du visage, des bras ou des jambes, généralement d'un seul côté du corps;
  - des troubles de l'élocution;
  - des troubles de la vision.

  Si vous ressentez un de ces symptômes, **demandez immédiatement une aide médicale.**

Conduite de véhicule et utilisation de machines : vous ne devez pas conduire ni manœuvrer des machines tant que vous ne savez pas comment vous réagissez au traitement OKEDI. Votre professionnel de santé pourra surveiller votre prise de poids pendant l'administration d'OKEDI.

Gain de poids : Des gains de poids ont été observés chez des patients qui prennent des antipsychotiques. Votre professionnel de santé continuera à faire des bilans sanguins pendant toute la durée de votre traitement avec OKEDI.

Tests sanguins : Votre professionnel de la santé doit effectuer des analyses de sang avant que vous ne commenciez à prendre OKEDI. Il vérifiera votre taux de glycémie et, pour les personnes présentant certains facteurs de risque, le taux de globules blancs dans votre sang. Votre professionnel de la santé doit continuer à contrôler votre sang tant que vous êtes traité par OKEDI.

Chute : Des cas de somnolence, de chute de la tension artérielle lorsque vous vous levez après avoir été assis ou couché, de troubles de la vision et de l'élocution ont été rapportés lors de l'utilisation de médicaments antipsychotiques. Cela peut entraîner des chutes qui peuvent causer des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Certains médicaments, maladies ou affections peuvent aggraver la situation.

Dysphagie : Informez votre professionnel de santé si vous avez des difficultés à avaler des aliments ou si vous avez des problèmes avec votre tube digestif (dysmotilité œsophagienne), car il existe un risque de pneumonie causé par l'inhalation d'aliments ou de liquides qui pénètrent dans vos poumons.

Les effets secondaires suivants, graves ou mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés lors de l'utilisation de la rispéridone :

- **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :**
  - changements mentaux tels qu'agitation, hallucinations, confusion ou autres changements de l'état mental
  - problèmes de coordination, spasmes musculaires incontrôlés ou contractions musculaires (réflexes hyperactifs)
  - agitation

- rythme cardiaque rapide ou accéléré, tension artérielle élevée ou basse
- transpiration ou fièvre
- nausées, vomissements ou diarrhée
- muscles raides

- **Réactions cutanées graves :** Dans de très rares cas, la rispéridone peut provoquer des réactions cutanées qui peuvent être graves ou menacer le pronostic vital. Cela comprend des affections cutanées telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). Les symptômes suivants peuvent être liés à ces réactions cutanées :
  - Alertes précoces pour les patients :
    - fièvre
    - éruption cutanée sévère
    - gonflement des glandes lymphatiques
    - sensation d'état grippal
    - des cloques et une desquamation de la peau qui peuvent apparaître dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps
  - Développements ultérieurs :
    - peau ou yeux jaunes
    - essoufflement
    - toux sèche
    - douleur ou gêne thoracique
    - sensation de soif
    - uriner moins souvent, moins d'urine

Appelez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous commencez à présenter l'un des symptômes énumérés ci-dessus pendant que vous prenez OKEDI.

Dyskinésie tardive (TD) : Si vous avez pris OKEDI à un moment de votre grossesse ou avant de tomber enceinte, votre nouveau-né présente des risques d'avoir les symptômes suivants :

Augmentation des niveaux de prolactine : OKEDI peut augmenter le taux d'une hormone appelée « prolactine ». Ce taux est mesuré à l'aide d'une analyse de sang. Les symptômes peuvent inclure :

- Chez les hommes :
  - gonflement de la poitrine
  - difficulté à obtenir ou à maintenir une érection ou autre dysfonctionnement sexuel
- Chez les femmes :
  - inconfort au niveau des seins
  - écoulement de lait des seins (même en l'absence de grossesse)
  - absence de règles ou autres problèmes liés au cycle menstruel

Si vous avez des niveaux élevés de prolactine et une condition appelée hypogonadisme, vous pouvez avoir un risque accru de vous casser un os à cause de l'ostéoporose. Ce phénomène concerne aussi bien les hommes que les femmes.

Effets sur les nouveau-nés : Vous ne devez pas prendre OKEDI si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être, sauf si vous en avez parlé à votre professionnel de la santé.

Si vous avez pris OKEDI à un moment quelconque de votre grossesse, ou si vous l'avez pris avant de tomber enceinte, les symptômes suivants peuvent apparaître chez votre nouveau-né :

- tremblements
- raideurs musculaires et/ou faiblesses
- somnolence
- agitation
- problèmes respiratoires
- difficulté à s'alimenter

Consultez immédiatement un médecin si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes.

Dans certains cas, les bébés nés d'une mère ayant pris de la rispéridone pendant sa grossesse ont dû être hospitalisés après avoir présenté des symptômes graves.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les compléments naturels ou les médecines alternatives.

Les éléments suivants peuvent interagir avec OKEDI :

- Autres médicaments antipsychotiques.
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression (par exemple, fluoxétine, paroxétine).
- Médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque (par exemple, quinidine).
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (par exemple, la rifampicine).
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple, le kétoconazole).
- Médicaments utilisés pour traiter les convulsions (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital).
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension ou l'hypotension.
- Médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson (par exemple, carbidopa, lévodopa).
- Médicaments qui augmentent l'activité du cerveau (psychostimulants) (p. ex. méthylphénidate).
- Certains médicaments utilisés pour traiter le VIH/SIDA (par exemple, le ritonavir).
- Les médicaments qui affectent les sels corporels (sodium, potassium, magnésium) tels que le furosémide (une « pilule d'eau »).
- Médicaments utilisés pour traiter les allergies.

Certains médicaments peuvent augmenter ou diminuer la quantité de rispéridone dans votre sang. Si vous prenez d'autres médicaments avec OKEDI, il se peut que votre professionnel de la santé doive modifier votre dose.
Ne buvez PAS d'alcool et ne prenez que les médicaments prescrits par votre professionnel de la santé. OKEDI agissant principalement dans le cerveau, des interférences avec d'autres médicaments agissant également dans le cerveau peuvent se produire.

Mode d'administration d'OKEDI :

OKEDI est un médicament à action prolongée. Il vous sera administré une fois toutes les 4 semaines :

- par votre professionnel de la santé;
- sous forme d'injection dans le muscle (intramusculaire) situé dans la partie supérieure de votre bras ou dans la partie supérieure externe de votre fesse. OKEDI ne doit pas être administré par une autre voie.

Si vous n'avez jamais pris de rispéridone sous quelque forme que ce soit, votre professionnel de la santé peut vous administrer de la rispéridone par voie orale avant que vous ne commenciez votre traitement par OKEDI. Il s'agit de s'assurer que vous pouvez tolérer l'OKEDI.

Ne frottez pas et ne massez pas le site d'injection après avoir reçu votre injection.

Dose habituelle :

- OKEDI peut être commencé à la dose de 75 mg ou 100 mg une fois toutes les 4 semaines.
- Pour éviter un retard dans l'administration de la dose, votre professionnel de santé peut vous administrer la dose suivante jusqu'à 3 jours avant votre rendez-vous des 4 semaines.

Surdose :

Les patients qui ont reçu trop de rispéridone peuvent présenter les symptômes suivants :

- diminution de l'état de conscience
- somnolence
- tremblements excessifs
- raideur musculaire excessive
- rythme cardiaque rapide
- un rythme cardiaque irrégulier ou d'autres symptômes d'un rythme cardiaque irrégulier, tels qu'une sensation de tête légère ou un évanouissement
- des vertiges ou des étourdissements lorsque vous vous levez
- convulsions

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OKEDI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous manquez un rendez-vous, contactez **immédiatement** votre professionnel de santé pour l'informer que vous avez manqué votre injection. Votre professionnel de santé vous indiquera la date de votre prochain rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation d'OKEDI?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir pendant votre traitement par OKEDI. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires d'OKEDI peuvent être les suivants :

- prise de poids, augmentation de l'appétit
- nausées
- brûlures d'estomac, indigestion, maux d'estomac, vomissements
- bavage
- constipation ou diarrhée
- somnolence ou troubles du sommeil (insomnie), rêves anormaux
- manque d'énergie, fatigue
- douleurs dorsales
- maux de tête
- étourdissements
- hypertension
- agitation ou difficulté à rester immobile
- mouvements incontrôlables du visage ou du corps, muscles rigides
- contraction musculaire vigoureuse du visage, de la mâchoire et/ou de la langue
- dépression
- anxiété
- douleur ou raideur musculaire
- douleur, rougeur ou gonflement au point d'injection
- bronchite (inflammation des voies respiratoires menant aux poumons)
- symptômes de rhume (écoulement nasal, congestion nasale, mal de gorge)
- infection des sinus
- lenteur des mouvements
- irritation des yeux
- manie
- irritabilité
- tremblements
- rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier
- chute de la tension artérielle en position debout
- bouche sèche
- démangeaisons
- infection de la vessie

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / Effets	**Parlez à votre professionnel de la santé**		**Arrêtez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate**
	Uniquement en cas de gravité	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENTS			
Éruption cutanée spontanée		✓	
Dystonie : mouvements de torsion que vous ne pouvez pas contrôler et qui peuvent affecter la posture ou le visage, y compris les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire.		✓	
PEU FRÉQUENTS			
Convulsions : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables.			✓
Dyskinésie tardive : contractions musculaires ou mouvements anormaux du visage, de la langue ou d'autres parties du corps.		✓	
Réactions allergiques graves : fièvre, difficulté à avaler ou à respirer, essoufflement, baisse de la pression artérielle, sensation de mal à l'estomac et vomissement, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Dysphagie : difficulté à avaler qui peut entraîner la pénétration d'aliments ou de liquides dans les poumons.		✓	
RARES			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales aiguës, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, sensibilité au toucher de l'abdomen.			✓
Jaunisse : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée			✓
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : Urine très foncée (« couleur thé »), symptômes de dégradation musculaire tels que douleur, sensibilité et/ou courbature, faiblesse et gonflement des			✓

muscles – peuvent être détectés par une analyse de sang/peuvent conduire à une insuffisance rénale.			
Caillots de sang : gonflement, douleur et rougeur d'un bras ou d'une jambe qui peut être chaud au toucher. Vous pouvez ressentir des douleurs thoraciques soudaines, des difficultés respiratoires et des palpitations cardiaques.		✓	
Un état de confusion, une diminution de l'état de conscience, une forte fièvre ou une raideur musculaire prononcée.			✓
Leucopénie / neutropénie (diminution des globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes grippaux.			✓
TRÈS RARES			
Complications du diabète non contrôlé mettant en jeu le pronostic vital, telles que l'essoufflement, la confusion et la perte de conscience.			✓
Changements marqués de la température corporelle (généralement sous l'effet de plusieurs facteurs combinés, y compris une chaleur ou un froid extrêmes).			✓
Perte soudaine de la vision ou cécité			✓
Priapisme : érection durable (plus de 4 heures) et douloureuse du pénis.			✓
Accident vasculaire cérébral : engourdissement ou faiblesse soudaine du bras, de la jambe ou du visage, en particulier d'un côté du corps, confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination; sensation soudaine de vertige ou mal de tête soudain et sévère sans cause connue.			✓
Ecchymoses faciles, saignements excessifs		✓	
Réactions au point d'injection pouvant nécessiter une attention médicale, notamment accumulation de pus causée par une infection bactérienne, infection cutanée profonde, poche ou grosseur sous la peau,		✓	

accumulation de sang ou ecchymose grave, cellules ou tissus morts, et ulcère cutané.			
Catatonie : incapacité de bouger ou de réagir en état d'éveil.		✓	
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, cloques et desquamation de la peau pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, diminution de l'urine.			✓
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : raideur musculaire prononcée ou inflexibilité accompagnée d'une forte fièvre, d'un rythme cardiaque rapide ou irrégulier, de sueurs, d'un état de confusion ou d'une diminution de la conscience			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas mentionné ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

OKEDI sera conservé par votre professionnel de santé. Le traitement doit être stocké dans son emballage d'origine scellé à température ambiante (15 à 30ºC).

Tenir hors de portée et de vue des enfants.

Pour en savoir plus sur OKEDI:

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 361 4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

Importé et distribué par:

Bausch Health, Canada Inc.

Laval, Québec, H7L 4A8

www.bauschhealth.ca

Dernière révision: 5 dec 2025